

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOLCEF PLUS 400/125 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablette 400 mg sefiksim eşdeğer 447,63 mg sefiksim trihidrat ve 125 mg klavulanik aside eşdeğer 297,876 mg potasyum klavulanat: avisel (1:1) bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya) 0,525 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, bikonveks, ucu düz, oblong, çentikli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MOLCEF PLUS, duyarlı bakterilerin neden olduğu aşağıda belirtilen çeşitli şiddetteki akut ve kronik bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır:

- Alt solunum yolu enfeksiyonları: Akut pnömoni, akut ve kronik bronşit
- Üst solunum yolu enfeksiyonları: Farenjit, tonsilit, otitis media, sinüzit
- İdrar yolu enfeksiyonları: Akut sistit, sisto-üretit, akut komplikasyonsuz piyelonefrit,
- Gonore

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* (beta laktamaz pozitif ve negatif), *Moraxella catarrhalis* (beta laktamaz pozitif ve negatif) gibi mikroorganizmaların sık yol açtığı enfeksiyonlarda sefiksimin klinik etkiliği kanıtlanmıştır.

MOLCEF PLUS beta laktamaz enzimlerine karşı ileri derecede stabildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler, adolesanlar ve 10 yaşın üzerindeki çocuklarda (≥ 50 kg):

Enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak günlük toplam sefiksime dozu 200 mg-400 mg olacak şekilde sefiksime/klavulanik asit kullanılması önerilir. Günlük doz 1 defada ya da 12 saat arayla 2 eşit doza bölünerek alınabilir.

Tedavi süresi enfeksiyonun gidişatına bağlıdır. Genel olarak antibiyotiklerle tedavi süresi 7-14 gündür. Streptokok enfeksiyonlarında, sekonder hastalıkları (romatizmal ateş, glomerulonefrit) önlemek amacıyla, minimum tedavi süresinin 10 gün olduğu dikkate alınmalıdır.

Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında günde bir kez 1/2 film tablet yeterlidir.

Komplike olmayan servikal ve üretral gonokok enfeksiyonlarında tek doz 1 film tablet ile tedavi yapılır.

Uygulama şekli:

Ağızdan uygulanır.

Tabletler yeterli miktarda su ile yutulmalıdır.

Emilimi arttırmak için MOLCEF PLUS film kaplı tabletin yemek başlangıcında alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

MOLCEF PLUS böbrek yetmezliği olanlar hastalarda kullanılabilir. Kreatinin klerensi 60 mL/dak ve daha yüksek olan hastalara normal doz verilir. Kreatinin klerensi 21–60 mL/dak olan hastalara standart doz aralığında günlük standart dozun %75'i verilir. Kreatinin klerensi 20 mL/dak'nın altında olan veya devamlı ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalara standart doz aralığında, günlük standart dozun yarısı verilir. Hemodiyaliz ya da periton diyalizi ilacın vücuttan belirgin miktarlarda temizlenmesini sağlamaz.

Yetişkin hastalarda kreatinin klerensi (KL_{Kr}), aşağıdaki formül kullanılarak ölçülebilir. Hesaplamaların geçerli olabilmesi için serum kreatinin seviyeleri böbrek fonksiyonunun kararlı durumunu yansıtmalıdır.

$$\text{Kreatinin Klerensi} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times (140 - \text{yaş})}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}}$$

Kadın hastalarda yukarıdaki formüle göre bulunan değer 0.85 ile çarpılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda MOLCEF PLUS kullanımına dair yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar için önerilen sefiksim dozu günde 8 mg/kg'dır. Günlük tek doz olarak veya günde iki defa 12 saat arayla 4 mg/kg verilebilir:

6 ay – 10 yaş arası çocuklarda sefiksim ve klavulanik asit kombinasyonun oral süspansiyon formunun kullanımı önerilir.

10 yaşından büyük veya vücut ağırlığı 50 kg'ın üstünde olan çocuklar tavsiye edilen yetişkin dozu ile tedavi edilmelidir.

6 ayın altındaki çocuklarda sefiksimin etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda yetişkinlerle aynı doz uygulanabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonu değerlerine göre doz ayarı yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

MOLCEF PLUS sefiksim, diğer sefalosporinlere, klavulanik aside ya da ilacın içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Çapraz alerji için bölüm 4.4'e bakınız.

MOLCEF PLUS soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astımlı veya alerjik diyatezli hastalarda beta laktam antibiyotikler kullanılacağı zaman, dikkatli olunmalıdır. Bu tip hastalarda hipersensitivite sıklıkla görülebilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sefiksim kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin, sefiksimin biyoyararlılığını %70 oranına kadar arttırabilir.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağı olarak psödomembranöz kolit bildirilmiştir. Bu nedenle antibiyotik kullanımı sırasında veya sonrasında, şiddetli diyare görülen hastalarda psödomembranöz kolit olasılığı dikkate alınmalıdır. Sefiksim kullanımına bağı psödomembranöz kolit görülmesi durumunda, ilaç kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Peristaltizmi inhibe eden ajanlar kullanılmamalıdır.

Yüksek dozda sefiksim uygulanan uzun süreli tedavilerde böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları ve kan sayımı değerleri takip edilmelidir.

Uzun süreli antibiyotik tedavisi gören hastalar, dirençli bakteri veya mantar enfeksiyonları gelişme olasılığına karşı gözlenmelidir.

Sefiksim preparatları ve aminoglikozit antibiyotikler, polimiksin B, kolistin veya yüksek doz kıvrım diüretikleri (ör: furosemid) ile kombine tedavi böbrek bozukluğına sebep olabileceğinden dolayı, bu tip tedavilerde böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir. Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar yakından izlenmelidir.

Başka ilaçlara aşırı duyarlı oldukları bilinen hastalarda MOLCEF PLUS dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle penisilinlerle sefalosporinler arasında kısmi çapraz-alerji olduğu bilindiğinden, penisiline alerjisi olan hastalarda sefalosporin kullanırken dikkatli olunmalıdır. Her iki gruba giren ilaçlara bağı olarak alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. MOLCEF PLUS kullanımı sırasında alerjik bir reaksiyon görülürse, ilacın alımına son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Şiddetli gastrointestinal bozukluğı olan hastalarda yeterli absorpsiyon sağlanamayabileceğinden, MOLCEF PLUS tedavisinden kaçınılmalıdır. Bu durumda, uygun bir antibiyotikle parenteral tedavi tavsiye edilir.

Not: Stafilokoklar sefiksim'e dirençli olduğundan, kanıtlanmış stafilokokal enfeksiyonlarda sefiksim tedavisi uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışmasıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışmasıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte kullanım:

Potansiyel nefrotoksik maddeler (aminoglikozit antibiyotikler, kolistin, polimiksin, viomisin gibi) ve güçlü etkili diüretikler (etakrinik asit, furosemid gibi) böbrek fonksiyon bozukluklarında artışa yol açar.

Bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin, sefiksimin biyoyararlılığını % 70 oranına kadar arttırabilir.

Sefiksim oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle hormonal olmayan ek bir kontraseptif yöntem uygulanması tavsiye edilir.

Sefiksim ve kumarin antikoagülanların birlikte kullanımında, izole vakalarda kanama ile beraber ya da kanama olmaksızın protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Bu gibi vakalarda pıhtılaşma parametreleri izlenmelidir.

Probenesid diğer beta laktam antibiyotiklere etki ettiği gibi, MOLCEF PLUS'ın de renal atılımını inhibe ederek EAA'sını ve doruk plazma seviyelerini arttırır ve görünen eliminasyon yarı ömrünü uzatır.

Eğer probenesidin MOLCEF PLUS kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa, MOLCEF PLUS alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Diğer etkileşimler:

Redüksiyon metotlarını kullanan idrar şekere testleri hatalı pozitif reaksiyon gösterebilir. Bununla beraber enzimatik metotlarda bu durum gözlenmez.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda MOLCEF PLUS'ın kullanımına ait klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

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. kısım 5.3) .

Bununla birlikte gebelerde henüz yeterli kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmemiş olduğundan, yarar/risk oranı göz önüne alınarak uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

MOLCEF PLUS anne sütüne geçebileceğinden, emzirme döneminde bebeğe olası etkileri göz önüne alınarak dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Sefiksim, sıçanlarda insan terapötik dozunun 125 katına kadar olan dozlarda fertilité ve üreme yeteneğini etkilememiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MOLCEF PLUS'ın araç ve makine kullanımı üzerine önemli bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen Etkiler

MOLCEF PLUS kullanımına bağlı yan etkiler, görülme sıklığına göre aşağıda belirtilmektedir.

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

Enfeksiyon ve enfestasyon

Seyrek: Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi uzun süreli kullanım, dirençli bakteri veya mantarların neden olduğu sekonder süperenfeksiyonlara yol açabilir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Eozinofili

Çok seyrek: Kan değerlerinde değişimler (ör: lökopeni, agranülositoz, pansitopeni, trombositopeni). Bu değişiklikler tedavi kesildikten sonra normale döner. Pıhtılaşma bozukluğu, hemolitik anemi.

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Sefiksimin oral alımını takiben, intravenöz ve intramusküler uygulamaya kıyasla daha seyrek görölmekle beraber, anafilaktik şok da dahil olmak üzere çeşitli derecelerde hipersensitivite reaksiyonları görölmüştür.

Bildirilen ciddi akut hipersensitivite reaksiyonları: Yüz ödemi, dilde şişme, larenksde şişme ile beraber soluk alma güçlüğü, kalp çarpıntısı, hipotansiyon. Bunlardan herhangi biri meydana geldiği takdirde, derhal tıbbi müdahale gerekmektedir.

Çok seyrek: Serum hastalığına benzer reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Seyrek: Baş dönmesi

Çok seyrek: Geçici hiperaktivite

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, konvulsif atakların görölme eğiliminde artış olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın: Yumuşak dışkı ve diyare

Yaygın olmayan: Mide ağrısı, sindirim güçlüğü, bulantı, kusma

Seyrek: İştahsızlık, gaz

Çok seyrek: Psödomembranöz kolit

Günlük doz tek seferde alındığı takdirde, yukarıdaki yan etkilerin görölme sıklığında artış görölebilir.

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Serum karaciğer enzimlerinde reversibl yükselmeler (transaminaz, alkalın fosfataz)

Çok seyrek: Hepatik, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Raş (eritem, eksantem)

Seyrek: Pruritus, mukoz membran enflamasyonu

Çok seyrek: Eritema eksüdatif multiform, Lyell sendromu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Serum üre konsantrasyonlarında geçici artış

Çok seyrek: Serum kreatinin konsantrasyonlarında geçici artış, interstisyel nefrit

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi yapılır. Hemodiyaliz veya peritonal diyaliz ile, belirgin miktarda ilaç vücuttan uzaklaştırılmaz. Sefiksimin spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üçüncü kuşak sefalosporinler

ATC kodu: J01DD08

Sefiksim, yapı, bakteriyel spektrum ve beta-laktamaz dayanıklılığı sefotaksim tipi 3. kuşak parenteral sefalosporinlere benzeyen oral bir sefalosporin antibiyotığıdır. Sefiksimin hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı bakterisid etki gösterdiği ve klinik olarak beta laktamazlara yüksek derecede dayanıklı olduğu bildirilmiştir. Sefiksim etkisini bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek göstermekle beraber, antibakteriyel spektrumu 3. kuşak parenteral sefalosporinler kadar geniş değildir.

Klavulanik asit, sefalosporin ve penisilinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş spektrumdaki beta-laktamaz enzimlerini inaktive etmektedir. Klavulanik asit, özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak kromozomal aracılı tip 1 beta-laktamazlara karşı etkinliği ise daha düşüktür. Klavulanik asidin MOLCEF PLUS formülasyonundaki varlığı, sefiksimi beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve sefiksimin etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir.

Eşik Değer

Sefiksim için CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) tarafından tanımlanan MIC ($\mu\text{g/mL}$) eşik değerleri, aşağıda belirtilmektedir:

-*Enterobacteriaceae*: Duyarlı $\leq 1.0 \mu\text{g/mL}$ orta duyarlılıkta $2.0 \mu\text{g/mL}$ dirençli $\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$

-*Haemophilus* türleri: Duyarlı $\leq 1.0 \mu\text{g/mL}$

-*Neisseria gonorrhoeae*: Duyarlı $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$

Streptococcus pneumoniae ve diğer *Streptococcus* türleri, *Enterococcus* türleri, *Staphylococcus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer non-Enterobacteriaceae için, CLSI tarafından tavsiye edilmiş sefiksim eşik değerleri bulunmamaktadır. *S. pneumoniae* için ≤ 1.0 µg/mL duyarlılık eşik değeri, standart doz uygulamasına bağlı farmakodinamik ve farmakokinetik parametrelerden elde edilir. Bununla beraber *S. pneumoniae*'nin sefiksim duyarlılığı penisilin duyarlılığı kullanılarak saptanabilir.

Duyarlılık

Direncin yaygınlığı coğrafi yapıya ve seçilen türlere göre değişkenlik gösterebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde direnç üzerine lokal bilgi istenir.

Ajanın faydası en azından bazı enfeksiyon tiplerinde şüpheli ise, direncin lokal yaygınlığına göre gerekliyse uzman tavsiyesi alınabilir.

Çoğunlukla duyarlı türler

Gram-pozitif aeroblar

Staphylococcus pyogenes

Staphylococcus agalactiae

Gram-negatif aeroblar

*Escherichia coli**

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

*Moraxella catarrhalis**

*Neisseria gonorrhoeae**

Proteus vulgaris

*Salmonella typhi**

Kazanılan direncin problem olabileceği türler

Gram-pozitif aeroblar

Streptococcus pneumoniae

Staphylococcus aureus

Gram-negatif aeroblar

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Providencia rettgeri
Providencia stuartii

Dirençli türler
Gram-pozitif aeroblar
Enterococcus türleri

Gram-negatif aeroblar
Acinetobacter türleri
Escherichia coli (ESBL pozitif)
Flavobacterium türleri
Klebsiella türleri (ESBL pozitif)
Legionella türleri
Listeria monocytogenes
Pseudomonas türleri
Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroblar
Bacteroides türleri
Clostridium türleri
Fusobacterium türleri
Peptostreptococcus türleri

Diğerleri
Chlamydia türleri
Flavobacterium türleri

* Kabul edilmiş klinik endikasyonlarda, duyarlı izolatlarda klinik etkinliği gösterilmiştir.

Diğer bilgiler

Penisiline duyarlı *S. pneumoniae* izolatları sefiksimine de duyarlı olarak değerlendirilebilir.

Geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten (ESBL) *Klebsiella* türleri ve *E.coli* suşları in vitro duyarlılık göstermesine rağmen, sefalosporin tedavisine klinik olarak direnç gösterebilir.

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklara karşı (MRS) tüm sefalosporinler in vitro etkinlik gösterebilir, ancak klinik olarak etkili değildir ve isolatlar dirençli olarak rapor edilmelidirler. Aynı şekilde *Enterococcus* türleri için sefalosporinler in vitro etkinlik gösterebilirler, fakat klinik olarak etkili değildirler ve isolatlar dirençli olarak rapor edilmelidirler.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sefiksim, semisentetik bir sefalosporin antibiyotığıdır. Klavulanik asit, *Streptomyces clavuligaris*'ten elde edilen klavam türevi beta-laktamaz inhibitörü bir antibiyotiktir.

Emilim:

Sefiksim oral yoldan alındığında kolaylıkla absorbe olur. 400 mg sefiksimin oral uygulamasından 3 – 4 saat sonra ortalama maksimum serum konsantrasyonları 2.5 – 4.9µg/ml olarak bildirilmiştir.

200 mg sefiksim uygulamasından sonra ortalama maksimum serum konsantrasyonları 1.49 – 3.25 µg/ml arasındadır.

Klavulanik asit oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe olur. Klavulanik asit %75 biyoyararlanım oranına sahiptir. 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.

Dağılım:

Sefiksim serum proteinlerine yaklaşık %65 oranında bağlanır.

Sefiksimin doku ve vücut sıvılarındaki konsantrasyonu aşağıda belirtilmektedir:

4 mg/kg uygulamadan 5 saat sonra sağ bademcikte ortalama 0.74 µg/g, sol bademcikte ortalama 0.53 µg/g

Akciğerde; 200 mg uygulamadan 7.8 saat sonra ortalama 0.99 µg/g, 400 mg uygulamadan sonra 1.76 µg/g

Günde iki kez bir kaç gün boyunca 100 mg uygulamadan 2-3 saat sonra, kulak akıntısında > 1 µg/mL

200 mg uygulamadan 2-3 saat sonra nazal sinüs mukoz membranında 1.2-1.4 µg/g,

100 mg uygulamadan sonra balgamda 0.02-0.05 µg/mL

Klavulanik asit'in proteinlere bağlanma oranı ise %22-30'dur. Klavulanik asit akciğerler, idrar, plöral ve peritoniyal sıvılar içinde dağılır.

Biyotransformasyon:

Sefiksimin metabolize olduğuna dair kanıt yoktur.

Klavulanik asit kapsamlı bir şekilde metabolize edilir, ancak mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Klavulanik asit insanda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asid ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olur.

Eliminasyon:

Sefiksimin eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasındadır ve doz ya da formülasyona bağlı değildir. 200-400 mg'lık oral dozu takiben 24 saat içerisinde sefiksim, %10 -20 oranında değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Bu miktar resorbe edilen ilacın %50-55'ine eşdeğerdir.

Klavulanik asit glomerular filtrasyona uğrayarak idrarla atılır. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda, ilacın plazma yarı ömrü de o düzeyde uzar. Bu gibi hastalarda, dozun hastanın durumuna göre ayarlanması gerekir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sefiksimin 200 mg ile 2000 mg arasındaki doz alımlarında, kan serumundaki doruk konsantrasyonları ve serum konsantrasyonları eğrisi altında kalan alan (EAA) doğrusal bir artış gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

Yaş, ilacın farmakokinetik özelliklerini önemli ölçüde etkilemez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sefiksimin akut toksisitesi düşüktür. Parenteral uygulamadan sonra LD₅₀ değerleri 3.5 – 10 g/v.a.'ya ulaşır ve oral uygulamadan sonra genellikle 10 g/v.a maksimum dozları tolere edilir.

Tekrarlanan uygulamalar sonrasında toksisite üzerine yapılan araştırmalarda, gastrointestinal sistem ve böbreklerde ilaçla ilişkili etkiler görülmüştür. Sefiksimin, diğer sefalosporinler gibi potansiyel nefrotoksik olarak sınıflandırılır.

Üç haftalık köpeklere 5 hafta boyunca oral olarak 400 mg/kg/gün uygulanan sefiksim, böbreklerin tübül epitelinde nekroza yol açmıştır. Bu çalışmada 100 mg/kg/gün toksik

olmayan doz olarak saptanmıştır ki, bu doz yaklaşık 15 defalık terapötik doza eşdeğerdir. Yetişkin köpeklerde nefrotoksisitenin histolojik belirtileri, 14 gün'lük 1 g/kg/gün i.v. dozdan sonra görülmüştür.

Bir yıl boyunca 1g/kg/gün sefiksim uygulanan sıçanlarda, renal ağırlık azalması ve proteinüri ile kronik nefropati meydana gelmiştir. Yalnızca bir bulguda antibiyotikler için tipik olan körbarsak genişlemesi tanımlanmıştır.

Tavşanlarda sefiksim düşük dozlarda bile toksik etki göstermiştir. Bu durum başlıca türlere özgü gram pozitif barsak florası hasarıyla alakalıdır.

Sıçan, fare ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki görülmemiştir. Sıçanlarda perinatal veya postnatal gelişim ve fertilité üzerine bir etki gözlenmemiştir.

Sefiksim plasentaya geçer. Göbek bağındaki konsantrasyon, maternal serum konsantrasyonunun 1/6 –1/2'sidir. Sefiksimin anne sütüne geçtiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

In-vitro ve in-vivo mutajenite testleri negatiftir. Bundan dolayı insanlarda sefiksimin mutajenik etkisi dikkate alınmaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 102)

Starch 1500

Magnezyum stearat

Opadry II White 85G18490*

* İçeriği: Titanyum dioksit (E171), Polivinil alkol, Talk, Makrogol/PEG 3350, Lesitin (soya)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

10 film kaplı tablet PVC/PE/PVDC – Alüminyum folyo blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber 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

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

E-Mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

236/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ