

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INNOCEF PLUS 100/62,5 mg saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir saşesinde 100 mg sefiksim eşdeğer 111,908 mg sefiksim trihidrat ve 62,5 mg klavulanik asit'e eş değer 148,938 mg potasyum klavulanat:syloid (1:1) bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Trisodyum Sitrat Dihidrat	68,84 mg
Sorbitol (E420)	3614,12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe

Krem renkli toz karışım.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

INNOCEF PLUS, Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmaların büyük bir çoğunluğuna bakterisit etki gösteren bir oral beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Duyarlı mikroorganizmaların yol açtığı aşağıdaki enfeksiyonlarda etkilidir:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları: Farenjit, tonsilit, orta kulak iltihabı, sinüzit
- Alt solunum yolu enfeksiyonları: Akut pnömoni, akut ve kronik bronşit
- 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 etkinliği kanıtlanmıştır.

INNOCEF PLUS beta-laktamaz enzimleri varlığında ileri derecede stabildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Tavsiye edilen doz enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak günde bir defa 2 veya 4 adet 100/62,5 mg saşe ya da günde 2 defa (12 saat arayla) 1 veya 2 adet 100/62,5 mg saşedir.

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

Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında günde bir kez 2 adet 100/62,5 mg saşe yeterlidir.

Gonokok enfeksiyonlarda genellikle tek doz 4 adet 100/62,5 mg saşe yeterlidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan uygulanır.

INNOCEF PLUS saşe bir bardak su veya meyve suyuna karıştırılarak hemen tüketilmelidir.

Çocuklarda mamaya karıştırılarak verilmelidir.

Emilimi arttırmak için INNOCEF PLUS saşenin yemek başlangıcında alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

INNOCEF PLUS böbrek yetmezliği olanlarda uygulanabilir. Kreatin klerensi 60 mL/dak ve daha yüksek olan hastalara normal doz verilir. Kreatin klerensi 21–60 mL/dak olan hastalara standart doz aralığında günlük standart dozun %75'i verilir. Kreatin 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.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olanlarda sefiksime/klavulanik asit kullanımına ilişkin 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:

1-4 yaş: 1 adet INNOCEF PLUS 100/62,5 mg saşe/gün

5-10 yaş: 2 adet INNOCEF PLUS 100/62,5 mg saşe/gün

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 varsa böbrek fonksiyonu değerlerine göre doz ayarı yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

INNOCEF 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.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astımlı veya alerjik diyatezli hastalara, 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 artırabilir.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak psödomembranöz kolit bildirilmiştir. Bu nedenle antibiyotik kullanımı sırasında veya sonrasında şiddetli diyare görülen hastalarda psödomembranöz kolit olasılığı dikkate alınmalıdır. Sefiksim kullanımına bağlı 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 bozukluğuna sebep olabileceğinden dolayı, bu tip tedavilerde böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir. Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar yakından izlenmelidir.

Diğer beta laktam antibiyotiklere hipersensitivite çapraz alerjiye yol açabilir. Bu nedenle penisilinlere anafilaktik reaksiyon göstermiş hastalarda dikkatli olunmalıdır.

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

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

Sodyum uyarısı;

Bu tıbbi ürünün her bir saşesinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki gözlenmez.

Sorbitol uyarısı;

Bu tıbbi ürünün her bir dozunda 3,6 g sorbitol bulunmaktadır. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 blokeri olan nifedipin sefiksimin biyoyararlılığını %70 oranına kadar artırabilir.

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.

Sefalosporinler ve probenesid birlikte kullanıldığında, probenesid sefalosporinlerin atılımını azaltır.

Diğer etkileşimler:

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

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.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmadığından, hekim tarafından zorunlu görülmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Sefiksim 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 süper enfeksiyonlara yol açabilir.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Seyrek: Eozinofili

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

Pıhtılaşma bozukluğu, hemolitik anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Çok seyrek: Serum hastalığına benzer reaksiyonlar

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.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Seyrek: Baş dönmesi

Çok seyrek: Geçici hiperaktivite

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi konvulsif atakların görülme 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 görülme sıklığında artış görülebilir.

Hepato-biliyer hastalıkları

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

Çok seyrek: Hepatik, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Raş (eritem, eksantem)

Seyrek: Prurit, 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

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks:0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi yapılır. Hemodiyaliz veya peritoneal diyalizle 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

Sefiksım, yapı, bakteriyel spektrum ve beta-laktamaz dayanıklılığı sefotaksim tipi 3. kuşak parenteral sefalosporinlere benzeyen oral bir sefalosporin antibiyotığıdır. Sefiksımın hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı bakterisid etki gösterdiği ve klinik olarak betam laktamazlara yüksek derecede dayanıklı olduğu bildirilmiştir. Sefiksım 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 INNOCEF PLUS formülasyonundaki varlığı, sefiksimi beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve sefiksımın etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir.

Eşik Değer

Sefiksım 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 sefiksım eşik değerleri bulunmamaktadır. *S. pneumoniae* için $\leq 1.0 \mu\text{g/ml}$ duyarlılık eşik değeri standart doz uygulamasına bağlı farmakodinamik ve farmakokinetik parametrelerden elde edilir. Bununla beraber *S. Pneumoniae*'nin sefiksime 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 sefiksime 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 izolatlar dirençli olarak rapor edilmelidirler. Aynı şekilde *Enterococcus*

türleri için sefalosporinler in vitro etkinlik gösterebilirler fakat klinik olarak etkili değildirler ve izolatlar dirençli olarak rapor edilmelidirler.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

Sefiksım serum proteinlerine yaklaşık %65 oranında bağlanır.

Sefiksım 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 asidin proteinlere bağlanma oranı %22-30'dur. Klavulanik asit akciğerler, idrar, plöral ve peritoniyal sıvılar içinde dağılırlar.

Biyotransformasyon

Sefiksimin metabolize olduğuna dair kanıt yoktur.

Klavulanik asit kapsamlı bir şekilde metabolize edilir, ancak mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Klavulanik asid 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

Geriyatrik popülasyon:

Yaş ilacın farmakokinetik özelliklerini önemli ölçüde etkilemez.

5.3 Klinik Öncesi Güvenlik Verileri

Sefiksimin akut toksisitesi düşüktür. Parenteral uygulamadan sonra LD-50 değerleri 3.5 – 10 g/v.a.'ya ulaşır ve oral uygulamadan sonra genellikle 10 g/v.a maksimum dozları genel olarak tolere edilir.

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

3 haftalık köpeklerde 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.

1 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 konsantrasyonunu 1/6 –1/2' sidir. Sefiksimin anne sütüne geçtiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol (E420)

Sitrik Asit Anhidrus

Trisodyum Sitrat Anhidrus

Ksantan zankı

Çilek aroması

Krem karamel aroması

Silikon dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

20 Saşe PE/Aluminyum/Pet (25µm/8µm/kuşe kağıt) (strip) 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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi

Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 482 24 78

E-posta: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

237/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ