

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEXEF PLUS 100 mg/62,5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Sefpodoksim 100,000 mg (130,40 mg sefpodoksim proksetil'e eşdeğer)

Klavulanik Asit 62,5 mg (148,938 mg Potasyum Klavulanat-avicele karışımına eşdeğer)

#### Yardımcı madde(ler):

Kroskarmeloz Sodyum 39,00 mg

Sodyum Lauril Sülfat 5 mg

Lesitin (soya)(E322) (0,35 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3.FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

- Üst solunum yolu enfeksiyonları:
  - Tonsillit, farenjit
  - Akut sinüzit
  - Akut otitis media (sadece çocuklarda)
- Alt solunum yolu enfeksiyonları:
  - Akut bronşit
  - Pnömoni
  - Kronik obstrüktif akciğer hastalığının süperenfeksiyonları

- Komplike olmayan alt ve üst idrar yolları enfeksiyonları
- Komplike olmayan gonokokal üretrit
- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TEXEF PLUS için önerilen dozaj aşağıdaki tabloda verilmiştir:

Endikasyon	Günlük doz	Doz sıklığı
<b>Üst solunum yolu enfeksiyonları</b>		
Tonsillit, farenjit	200 mg/125 mg	12 saatte bir 100 mg/62,5 mg
Akut sinüzit	400 mg/250 mg	12 saatte bir 200 mg/125 mg
<b>Alt solunum yolu enfeksiyonları</b>		
Akut bronşit*	200 mg/125 mg	12 saatte bir 100 mg/62,5 mg
Bakteriyel pnömoni	400 mg/250 mg	12 saatte bir 200 mg/125 mg
Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) süperenfeksiyonları	400 mg/250 mg	12 saatte bir 200 mg/125 mg
<b>İdrar yolları enfeksiyonları</b>		
Komplike olmayan alt idrar yolu enfeksiyonu	200 mg/125 mg	12 saatte bir 100 mg/62,5 mg
Komplike olmayan üst idrar yolu enfeksiyonu	400 mg/250 mg	12 saatte bir 200 mg/125 mg
Komplike olmayan gonokokal üretrit	200 mg/125 mg	Tek doz
<b>Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları</b>	400 mg/250 mg	12 saatte bir 200 mg/125 mg

\*Enfeksiyonun şiddetine göre gerekirse doz 12 saatte bir 200 mg/125 mg'a kadar artırılabilir.

##### Uygulama şekli:

Ağızdan alınır. Film kaplı tablet bir bardak su yardımıyla bütün olarak yutulur.

Oral olarak emilimi artırmak için besinlerle birlikte uygulanmalıdır.

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

### **Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi 40 ml./dak. üstündeyse doz ayarlamasına gerek yoktur. Bu değerden düşük olduğunda aşağıdaki tabloya uygun doz ayarlaması gerekir.

#### **Kreatinin klerensi**

≥ 40 ml/dak.	12 saatte bir 100 mg/62,5 mg veya 200 mg/125 mg
10-39 ml/dak.	24 saatte bir 100 mg/62,5 mg veya 200 mg/125 mg
< 10 ml/dak.	48 saatte bir 100 mg/62,5 mg veya 200 mg/125 mg
Hemodiyaliz hastaları	her diyalizden sonra 100 mg/62,5 mg veya 200 mg/125 mg

Böbrek yetmezliği olan çocuklarda;

Kreatinin klerensi 40 ml.dak<sup>-1</sup>/1.73 m<sup>2</sup>'nin altındaysa, doz aralığı aşağıdaki şekilde düzenlenmelidir:

Kreatinin klerensi 10-39 ml.dak<sup>-1</sup>/1.73 m<sup>2</sup>=her 24 saatte bir birim doz

Kreatinin klerensi < 10 ml.dak<sup>-1</sup>/1.73 m<sup>2</sup>=her 48 saatte bir birim doz

Hemodiyaliz hastalarında her diyaliz uygulamasının ardından birim doz uygulanır.

### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda uygun formülasyon kullanılmalıdır.

### **Geriatrik popülasyon:**

Böbrek fonksiyonları normal olan yaşlılarda, doz ayarlamasına gerek yoktur.

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

Sefpodoksime, klavulanik aside ya da sefalosporinlere karşı aşırı duyarlılık.

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

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Anafilaktik reaksiyonlar

Sefalosporinlerin kullanımından önce hastada alerjiye eğilimin, 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) ciddi ve hatta öldürücü olabilir.

- *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalıklar (ör: Psödomembranöz kolit)

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, sefpodoksimin proksetil derhal kesilmeli ve gecikmeden uygun bir tedaviye başlanmalıdır.

- Böbrek yetmezliği olan hastalarda, günlük doz kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır.
- Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç etkileşimi klinik çalışmalar sırasında bildirilmemiştir.

Histamin-H<sub>2</sub> antagonistleri ve antasidler biyoyararlanımını azaltır. Probenesid sefalosporinlerin atılımını azaltır. Sefalosporinler, kumarinlerin antikoagülan etkisini artırabilir ve östrojenlerin kontraseptif etkisini azaltabilirler.

TEXEF PLUS 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 H<sub>2</sub> blokörleri TEXEF 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.

Sefalosporinler ile tedavi sırasında pozitif Coombs testi bildirilmiştir.

Sefpodoksim proksetil ile tedavi edilen hastalarda spesifik olmayan redükleyici ajanlarla yapılan idrar glukoz tayinleri yalancı-pozitif reaksiyon verebilir. Bu durum, glukoz oksidaz spesifik yöntem kullanıldığında görülmez.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Çeşitli hayvan türleriyle yapılan çalışmalar sefpodoksim proksetilin herhangi bir teratojenik ve fötotoksik etkisini göstermemiştir. Ancak, gebelerde sefpodoksim proksetilin güvenilirliği saptanmamış olduğundan gebelik sırasında kullanılmaması önerilmektedir.

##### **Laktasyon dönemi**

Sefpodoksim ve klavulanik asit anne sütü ile atılmaktadır. TEXEF PLUS tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır ya da emziren annede TEXEF 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 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, enterokolit'in 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 iç kulak 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, sefpodoksim 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.

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: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Spesifik bir antidotu bulunmadığından doz aşımı durumunda semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Bazı sefalosporinlerde, esas olarak enjektabl olanlarda, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz aşımında reversibl ensefalopati riski bildirilmiştir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Beta-Laktam Antibakteriyeller

ATC Kodu: J01D

Sefpodoksim proksetil oral olarak uygulanan geniş spektrumlu, yarı-sentetik üçüncü kuşak sefalosporin sınıfı bir antibiyotiktir. Sefpodoksim proksetil bir önilaç olup aktif metaboliti sefpodoksimidir.

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. Klavulanik asit özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Klavulanik asidin TEXEF 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. TEXEF PLUS içeriğindeki klavulanik asit, beta laktam enzimlerini bloke ederek savunma mekanizması oluşturur; bu da vücutta hali hazırda elde edilmiş olan konsantrasyonlarda, organizmaların, sefpodoksimin bakterisid etkisine duyarlı olmasını mümkün kılar.

Aşağıdaki mikroorganizmalar sefpodoksime karşı genellikle duyarlıdır:

*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.* (*S. pneumoniae* dışında), *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 stafilocoklar, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*.

Aşağıdaki bakteriler sefpodoksime dirençlidir:

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Sefpodoksim proksetil bir önilaç olup aktif metaboliti sefpodoksindir. Oral uygulamayı takiben, sefpodoksim proksetil gastrointestinal kanaldan emilir. Besinler sefpodoksimin emilimini arttırdığından, yemekler sırasında alınması önerilir.

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. 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.

### Biyotransformasyon:

Sefpodoksim proksetil 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:

Sefpodoksimin 100 mg ve 200 mg doz uygulamaları için ortalama maksimum plazma konsantrasyonları ( $C_{max}$ ) sırasıyla 1-1,2 mg/l ve 2,2-2,5 mg/l'dir. Pik plazma konsantrasyonuna ( $T_{max}$ ) 2-3 saatte ulaşılır. 100 mg ve 200 mg'ın oral uygulamasından 12 saat sonraki rezidüel konsantrasyonlar sırasıyla 0,08 mg/ml ve 0,18 mg/l'dir. Günde 2 defa 14,5 gün süre ile 100 ve 200 mg tabletler kullanıldığında sefpodoksimin plazma farmakokinetik parametreleri değişmemiş olarak kalır.

Bu durum etkin maddenin birikim yapmadığını gösterir.

Sefpodoksim plazma proteinlerine % 21-29 oranında bağlanır. Doku ve vücut sıvılarında dağılımı:

- Zaman eğrisi konsantrasyonları bazı hassas mikroorganizmaların MIC değerlerini aşar. Tonsillerdeki yaklaşık konsantrasyonları, 100 mg'lık tek doz alımından 4 saat sonra yaklaşık 0,24 mg/g olup 7 saat sonra yaklaşık 0,1 mg/g'a düşer. 200 mg'lık tek doz alımından sonra barsak sıvı konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun % 80'idir.
- 200 mg sefpodoksim kullanımında 3-12 saat sonra akciğer doku konsantrasyonu 0,6 µg/g ve 0,2 µg/g arasında değişir. Plevra sıvı konsantrasyonları ise 0,6-0,8 mg/l arası değişir.
- 200 mg sefpodoksim kullanımından 1-4 saat sonra bronş mukozası konsantrasyonu yaklaşık 1 µg/g'dır (Plazma konsantrasyonunun % 40-45'i).
- 200 mg sefpodoksim doz alımından 3-12 saat sonra ortalama böbrek doku konsantrasyonu 0,6 µg/g-3,1 µg/g arası değişmektedir.
- 200 mg sefpodoksim doz alımından 3-6 saat sonra ortalama prostatik doku konsantrasyonu 0,6 µg/g-0,2 µg/g arası değişmektedir.

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

Klavulanik asidin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

#### Eliminasyon:

Sefpodoksimin eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 2,4 saattir. Sefpodoksim proksetilin emilimini takiben salınan 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, idrarda uygulanan klavulanik asit dozunun %30-45'i bulunmuştur.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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):

LD<sub>50</sub>, 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 fertilitate 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	sıçan	4,7,14 veya 23 gün	4000
28 gün	sıçan	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. Sıçanlarda tekrarlanan doz çalışmalarında büyüklerdekine benzer bulgulara (üst dozda, minör hematolojik ve klinik kimya değişikliği ile birlikte karaciğer ağırlığında azalma ve çekumda 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 veriyi 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) sıçan ve köpeklerde ve ayrıca çoğalma üzerine etkisi bakımından da incelenmiştir. Hiçbir advers etkiye rastlanmamıştır ve sonuçlar sefpodoksimin çocuklarda klinik kullanımını onaylamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Kroskarmeloz sodyum (Ac-Di-Sol)

Mısır nişastası

Sodyum lauril sülfat

Mikrokristalin selüloz

Talk

Kollodial silikon dioksit (Aerosil 200)

Titanyum dioksit (E171)

Opadry II White 85G18490\*

\* İçeriği: Titanyum dioksit (E171), Polivinil alkol, Talk, Makrogol/PEG 3350, Lesitin (soya)(E322)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

20 film kaplı tablet, Alu/Alu Blister ambalaj içerisinde 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

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2015/557

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

İlk ruhsat tarihi: 15.07.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**