KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXEF 100 mg/5mL pediatrik oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Hazırlanmış süspansiyonun her 5 mL'sinde (1 ölçekte);

Etkin madde:

Sefiksim trihidrat.....113.65 mg (100 mg sefiksime eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sakkaroz.....2510.2 mg

Sodyum Benzoat.....2.625 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz. Beyaz – hemen hemen beyaz renkli toz, hazırlanmış süspansiyon ise beyaz – hemen hemen beyaz renkli frambuaz kokulu süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonlar

FİXEF, Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmaların büyük bir çoğunluğuna bakterisit etki gösteren bir oral sefalosporindir. Duyarlı mikroorganizmaların yol açtığı aşağıdaki enfeksiyonlarda etkilidir:

- Farenjit, tonsilit; *Streptococcus pyogenes*'in etken olduğu,
- Akut otitis media; Penisiline hassas *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pyogenes*'in etken olduğu,
- Sinüzit; Penisiline hassas *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*'in etken olduğu,
- Alt solunum yollarında akut bronşitte; Penisiline hassas *Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae*'in etken olduğu,
- Üriner sistemde akut komplike sistit ve üretritlerde; *Escherichia coli, Proteus mirabilis* ve *Klebsiella* türlerinin etken olduğu,

FİXEF, beta-laktamaz enzimlerine karşı ileri derecede stabildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

FİXEF oral yoldan etkili bir antibiyotiktir. Besin alımı ilacın emilim oranını fazla etkilemez.

Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda doz

Standart doz günde 400 mg'dır. Bu doz bir defada ya da 12 saat arayla iki eşit bölümde alınabilir. Komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonlarında günde bir defa 200 mg yeterlidir.

Yaşlı hastalarda doz

Yaşlı hastalarda yetişkinler için önerilen doz şeması uygulanır. Böbrek yetmezliği varsa, böbrek fonksiyonu değerlerine göre gerekli düzenleme yapılır (Böbrek yetmezliğinde doz bölümüne bakınız).

Çocuklarda doz

Çocuklar için önerilen doz, günde kilogram başına 8 mg'dır. Bu doz bir defada ya da iki eşit doza bölünerek verilebilir.

Olağan doz aşağıdaki gibidir:

6 ay – 1 yaş arası çocuklarda: 3,75 ml (3/4 kaşık)

1-4 yaş arası çocuklarda: 5 ml (1 kaşık)

5-10 yaş arası çocuklarda: 10 ml (2 kaşık)

10 yaş üzeri veya vücut ağırlığı 50 kg'den daha fazla olan çocuklarda tedavi erişkin dozu ile yapılır (Enfeksiyonun şiddetine göre günde 200 – 400 mg; 10-20 ml).

6 aylıktan küçük çocuklarda sefiksimin güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır.

Uygulama şekli:

Oral yoldan uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

FİXEF, böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda kullanılabilir. Kreatinin klirensi dakikada 60 mL ve daha yukarı olan hastalara normal doz verilir. Kreatinin klirensi dakikada 21-60 mL olan hastalara, standart doz aralığında, günlük standart dozun % 75'i verilir. Kreatinin klirensi dakikada

20 mL'nin altında bulunan ya da devamlı ambülatuvar periton diyalizi tedavisi uygulanan hastalara standart doz aralığında, günlük standart dozun yarısı verilir. Hemodiyaliz ya da periton diyalizi, ilacın vücuttan belirgin miktarlarda temizlenmesini sağlamaz.

Pediatrik popülasyon:

6 aylıktan büyük çocuklarda kullanılır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda sefiksim erişkinlerde olduğu gibi kullanılır.

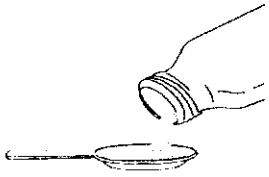
FİXEF Süspansiyonun Hazırlanması

FİXEF 'i sulandırmak için aşağıdaki talimatları takip ediniz:

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. FİXEF 100 mg/5 ml Pediatrik Oral Süspansiyonu hazırlamak için önce şişe üzerinde işaretli çizginin yaklaşık 2/3'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve tozu süspansiyon haline getirmek için şişeyi iyice çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).

2. İlk sulandırılışta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.
3. Kalan suyu (1/3) şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurunuz ve şişeyi yeniden çalkalayınız. (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir.)
4. Süspansiyon 5 ml'lik ölçü kaşığı ile uygulanabilir.



Her dozdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Kullanım sonrası şişeyi hemen ve sıkıca kapatınız.

Hazırlanmış süspansiyon her 5 mL'sinde (1 ölçek) 100 mg sefiksim içerir.

Hazırlanmış süspansiyon etkinliğinden kaybetmeden 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 14 gün saklanabilir. 14 gün sonra şişede kalan süspansiyon kullanılmaz. Buzdolabına konmamalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Sefalosporinlere ya da içeriğindeki herhangi bir maddeye duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Ağır böbrek yetmezliği hastalarında (kreatin klirensi <10 ml/dak/1.73 m^2) FİXEF dikkatli kullanılmalıdır (Böbrek yetmezliğinde doz bölümüne bakınız).

Ciddi kütanöz advers reaksiyonlar

Toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu gibi ciddi kütanöz advers etkiler sefiksim kullanan bazı hastalarda bildirilmiştir. Ciddi kütanöz advers reaksiyonlar olduğunda sefiksim kesilmeli ve uygun tedavi ve/veya önlemler uygulanmalıdır.

FİXEF'in uzun süreli kullanımı duyarlı olmayan mikroorganizmaların gelişmesine yol açabilir. Diğer geniş spektrumlu oral antibiyotiklerde olduğu gibi, kullanım sırasında kolondaki normal bakteri florası değişerek *Clostridium* gelişimi görülebilir. Araştırmalara göre, antibiyotik kullanımına bağlı olarak görülebilen psödomembranöz kolite, *Clostridium difficile*'ye bağlı toksinler yol açmaktadır. Kullanımı sırasında ağır diyare hali görülürse ilacın alımına son verilmelidir.

Psödomembranöz kolit tedavisi; sigmoidoskopi, uygun bakteriyolojik çalışmalar, sıvı elektrolit ve protein süplementasyonunu içermelidir. Eğer kolit tablosunda ilacı kestikten sonra düzelme olmazsa ya da semptomlar şiddetli ise oral vankomisin .C *difficile* tarafından oluşturulan antibiyotik bağımlı psödomembranöz kolitte seçilecek ilaçtır. Diğer kolit nedenleri ekarte edilmelidir.

Bu tıbbi urun her 5 mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

FİXEF her 5 mL dozunda 2510.2 mg sakkaroz ihtiva eder. Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Sefalosporinlerin kullanımı bazı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Benedict, Fehling ve Clinitest yöntemleri ile hatalı pozitif sonuç elde edilebilir.

Birlikte başka bir ilaç kullanıldığında tedaviyi düzenleyen doktor bilgilendirilmelidir. Probenesid sefiksim konsantrasyonunu arttırır. Sefiksim karbamezapin düzeyini arttırır. Gıdalar sefiksimin absorpsiyonunu geciktirebilir.

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi bazı hastalarda protrombin zamanında artış gözlenmiştir, dolayısıyla, antikoagülan tedavi alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Bu preparat çocuklarda kullanılan bir form olduğu için uygulanamaz.

Gebelik dönemi

Sefiksim 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 ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Sefiksim plasentaya geçer umblikal kordonda kan konsantrasyonu maternal serum konsantrasyonunun 1/6-1/2'si oranındadır.

Laktasyon dönemi

Anne sütünde sefiksim saptanmamıştır. Ne var ki, yeterli klinik araştırma sonucu elde edilmeden, sefiksim emziren annelere uygulanmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Deneysel çalışmalarda herhangi bir embriyotoksik etkiye rastlanmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sefiksimin araç ve makine kullanımı üzerine doğrudan bir advers etkisi olduğunu düşündürecek bir bilgi yoktur. Bununla birlikte, altta yatan hastalık ya da sefiksimin bazı yan etkileri (örn. gastro-intestinal rahatsızlık) araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen Etkiler

Çift-kör klinik çalışmalarda plasebodan daha fazla bildirilen ve eldeki verilerin nedensellik açısından en iyi şekilde değerlendirilmesi sonucunda sinakalset tedavisiyle ilişkisi en azından muhtemel olduğu kabul edilerek tanımlanan advers etkiler, izleyen sınıflama kullanılarak aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın ≥1/10; yaygın ≥1/100 ile <1/10; yaygın olmayan ≥1/1000 ile <1/100; seyrek ≥1/10000 ile < 1/1000; çok seyrek <1/10000; bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfastasyonlar

Bilinmiyor: Psödomembranöz enterokolit.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Seyrek: Hemogramda değişiklik (lökopeni, agranülositoz, pansitopeni, trombositopeni, eozinofili).

Çok seyrek: Kan pıhtılaşma rahatsızlıkları

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Ürtiker veya anjiyoödem. Tedavinin kesilmesi üzerine bu reaksiyonlarda genellikle düzelme olur. Seyrek olarak eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir. Alerjik kütanöz reaksiyonlar, anafilaktik şoka kadar her şiddette aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. fasiyal ödem, glossoncus, solunum yollarının restriksiyonu ile birlikte internal laringeal ödem, taşikardi, dispne, kan basıncında şoka neden olabilecek kadar düşme).

Çok seyrek: İlaç ateşi, serum hastalığı benzeri reaksiyon, hemolitik anemi, interstisyel nefrit.

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, vertigo.

Çok seyrek: Geçici hiperaktivite, konvülsiyona eğilim.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal sistem bozuklukları

Çok yaygın: Midede dolgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık ve gaz.

Yaygın: Yumuşak gaita veya diyare.

Çok seyrek: Antibiyotiğe bağlı kolit (örn. psödomembranöz kolit), dirençli bakterilerle veya *Blastomyces* ile süperenfeksiyonlar.

Hepato-bilier bozuklukları

Seyrek: Serumda karaciğer enzimlerinde (transaminazlar, alkalen fosfataz) artış.

Çok seyrek: Hepatit, kolestatik hepatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri (ekzentema, eritema, izole olgularda eritema eksidativum multiforme ve Lyell's sendromu), pruritus, mukoza enflamasyonu.

Böbrekler ve idrar hastalıkları

Seyrek: Serumda kreatin, üre konsantrasyonlarında artış.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Genital pruritus ve vajinit

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kesin anlamıyla intoksikasyon vakaları bilinmemektedir.

Tedavi sırasında ya da sonrasında görülen ısrarcı ciddi diyare olgularında psödomembranöz kolit ihtimalini değerlendiriniz. Tedaviyi kesiniz ve uygun tedaviye başlayınız (örn. vankomisin oral 4x250 mg). Bağırsak peristaltizmini inhibe eden ilaçlar kontrendikedir. Anafilaktik reaksiyon durumunda eğer mümkünse şokun ilk belirtileri görüldüğünde olağan acil tedbirleri hemen başlatınız.

Anafilaktik şok tedavisi: Diğer yaygın acil tedbirlere ek olarak solunum yollarının açık olmasını da sağlayınız.

Acil tedavi uygulamaları arasında epinefrin uygulamasının yanı sıra antihistaminik, glukokortikoid (prednizolon) bulunur. Ayrıca, yapay solunum, oksijen inhalasyonu, kalsiyum uygulaması da değerlendirilmelidir. Hasta çok yakın takip edilmelidir.

Hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile anlamlı miktarda etkin madde vücuttan atılmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral sefalosporinler grubu.

ATC kodu: J01DD08

Sefiksim, oral yoldan alındığında, enfeksiyonlarda sıklıkla rastlanan Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmalara bakterisit etkili, uzun etki süreli, beta-laktamaz enzimlerine dayanıklı, geniş spektrumlu bir sefalosporindir. Antibakteriyel etki alanı ve minimum inhibisyon konsantrasyonları üçüncü kuşak sefalosporinlerin aynıdır.

Mikrobiyolojik özellikleri

Sefiksim, aşağıdaki mikroorganizmalara *in vitro* olarak belirgin etkinlik gösterir:

Gram-pozitif mikroorganizmalar

Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae.

Gram-negatif mikroorganizmalar

Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorhoea, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca.

Not: *Pseudomonas* türleri, enterokok suşları (*Streptococcus faecalis*, D grubu streptokoklar), *Listeria monocytogenes*, stafilokok suşlarının çoğu (koagülaz pozitif ve negatif suşlarla metisiline dirençli olanlar dahil), *Enterobacter* suşlarının çoğu, *Bacteroides fragilis* suşlarını çoğu ve *Clostridium* türleri sefiksime dirençlidir.

Etki mekanizması:

Sefiksim, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. Beta-laktamaz enzimlerine ileri derecede dayanıklıdır. Bu nedenle, beta-laktamaz varlığı dolayısıyla penisilinlere ve bazı sefalosporinlere dirençli olan mikroorganizmalara etkilidir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sefiksim, oral yoldan alındığında kolaylıkla absorbe olur. Emilim oranı, besin alımıyla değişmez.

Dağılım:

200 mg ile 2000 mg arasındaki doz alımlarında, kan serumundaki zirve konsantrasyonları ve serum konsantrasyonları eğrisi altındaki alan (AUC) doğrusal bir artış gösterir.

200 mg ve 400 mg'lık dozların oral yoldan alınmasından 3-4 saat sonra, serumda ortalama 2-4 mcg/mL ve 3-5 mcg/mL'lik zirve konsantrasyonları elde edilir. Mükerrer doz alımlarında, ilaç, serum ya da idrarda birikmez. Serum proteinlerine bağlanma oranı % 65; sağlıklı kişilerde serumdaki yarılanma süresi ise 3-4 saattir.

Biyotransformasyon:

Sefiksim *in vivo* olarak metabolize edilmez

Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun ortalama % 50'si 24 saatte idrarla değişmeden dışarı atılır. Verilen dozun % 10'u safra sıvısıyla atılır. Böbrek fonksiyonları orta derecede bozulmuş hastalarda (kreatinin klirensi 20-40 mL/dak.) sefiksimin serumdaki yarılanma süresi 6.4 saate, ağır böbrek yetmezliğinde ise (kreatinin klirensi 5-20 mL/dak.) yarılanma süresi 11.5 saate uzar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Yaş, ilacın farmakokinetik özelliklerini önemli bir biçimde etkilemez.

Böbrek yetersizliği:

Hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile kandan belirgin oranda temizlenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Parenteral uygulamadan sonra 3.5 g/kg ile 10 g/kg arası LD50 değerleri gözlenmiştir, oral uygulamadan sonra 10 g/kg'lık maksimum dozlar genellikle tolere edilmiştir.

Toksisite çalışmalarında mükerrer uygulamada gastrointestinal sistem ve böbreklerde madde bağımlı etki gözlenmiştir. Diğer sefalosporinler gibi sefiksim de potensiyel olarak nefrotoksik kabul edilir.

3 haftalık köpeklere oral yoldan 400 mg/kg/gün dozunda 5 hafta süreyle sefiksim uygulaması böbreklerde tübüler epitel nekrozuna yol açmıştır. Bu çalışmada non-toksik doz 100 mg/kg/gün olarak saptanmıştır ki bu da normal terapötik dozun yaklaşık 15 katı civarındadır. Erişkin köpeklere 14 gün süreyle 1 g/kg/gün dozunda sefiksimin intravenöz uygulanmasından sonra nefrotoksisitenin histolojik belirtileri (önce nekroz sonrasında ise renal tübüllerin rejenerasyonu) gözlenmiştir.

Sıçanlarda, sefiksimin 1 yıl süreyle 1 g/kg/gün dozunda uygulanması böbrek ağırlığında artış ve proteinüri ile birlikte kronik nefropatiye yol açmıştır. Tarif edilen diğer bulgular çekum genişlemesi

ya da büyümesi olmuştur ki bu, antibiyotik kullanımına bağlı olarak bilinen bir durumdur. Tavşanlarda, sefiksim küçük dozlarda bile toksisiteye yol açmıştır, bu durum her şeyden önce Gram pozitif barsak florasındaki bozulmalara bağlı olmuştur.

Sıçanlarda ve tavşanlarda tek doz ya da birkaç parenteral uygulamadan sonra proksimal renal tübüllerdeki toksik etki için eşik değer 500 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.

Üç hayvan türünde (sıçan, fare, tavşan) yapılan çalışmalarda teratojenik özelliğe ilişkin herhangi bir bulgu görülmemiştir. Sıçanlarda perinatal ya da postnatal gelişimde veya fertilite üzerinde olumsuz bir etki görülmemiştir. Sefiksim plasentayı geçer. Umblikal kord kanındaki konsantrasyonlar maternal serum konsantrasyonunun 1/6 – 1/2'si kadardır. İnsan sütünde sefiksim saptanmamıştır. Gebelik ve laktasyon döneminde uygulanmasına ilişkin sadece sınırlı veri bulunmaktadır.

Çeşitli *in vitro* ve *in vivo* testler negatif çıkmıştır. Sefiksimin insanlarda herhangi bir mutajenik etkisi güvenilir bir şekilde ekarte edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sakkaroz

Ksantan zamkı

Sodyum benzoat

Frambuaz aroması

Kolloidal silikon dioksit

6.2 Geçimsizlikler

Bu ürün için geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru tozu 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Sulandırıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanan ürünü 14 gün içinde kullanınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, pilver proof HDPE kapaklı, renkli cam şişede toz + Polipropilen kaşık (50 ml ve 100 ml).

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303
Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0 212 692 92 92
Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

220/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.09.2009
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ