

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOLCEF 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablette 400 mg sefiksim eşdeğer 447,67 mg sefiksim trihidrat bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Lesitin (Soya (E322)) 0,525 mg

Yardımcı maddelerin tümü 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

Duyarlı mikroorganizmaların yol açtığı ve oral tedaviye yanıt veren değişik şiddetteki aşağıda belirtilen enfeksiyonlarda endikedir:

- Alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları
- Otitis media, sinüzit, tonsillit, farenjit ve larenjit gibi KBB enfeksiyonları
- Böbrek ve idrar yolları enfeksiyonları
- Safra yolu enfeksiyonları
- Akut gonokoksik üretrit

Stafilokoklar dirençli olduğundan, stafilokok enfeksiyonları sefiksim ile tedavi edilmemelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Daha farklı bir şekilde reçete edilmediği sürece erişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar günde 200 mg-400 mg sefiksim almalıdır. Önerilen günlük doz günde tek doz ya da sabah ve akşam olmak üzere iki ayrı doz olarak alınabilir.

Toplumdan edinilen bakteriyel enfeksiyonlarda, tedavi süresi hastalığın seyrine göre belirlenir. 7-14 günlük tedavi süresi normal olarak yeterlidir. Beta hemolitik streptokok

enfeksiyonlarında romatizmal ateş ve glomerülo nefrit gibi geç dönem komplikasyonlara karşı bir önlem olarak en az 10 günlük tedavi önerilir.

Uygulama şekli:

MOLCEF, oral yoldan doğrudan alınır.

Sefiksimin yemeklerle birlikte alınması emilim üzerine olumsuz bir etkiye neden olmaz. İlaç yemeklerden önce ya da yemeklerle birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Önemli derecede böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Kreatin klirensi <20 mL/dakika/1.73 m² olan erişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda günlük sefiksim dozu 1x200 mg'ı geçmemelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Sefiksimin etkinliği ve güvenilirliği 6 aydan küçük çocuklarda saptanmamıştır. Pediyatrik popülasyon hastaları için MOLCEF'in süspansiyon formu bulunmaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Özel bir uyarı bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

MOLCEF, lesitin (soya (E322)) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Ağır böbrek yetmezliği (kreatin klirensi <10 mL/dakika/1.73 m²) olan hastalarda MOLCEF dikkatli kullanılmalıdır.

Ciddi kutanöz advers reaksiyonlar

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

MOLCEF'in uzun süre kullanımı duyarlı olmayan mikroorganizmaların gelişmesine yol açabilir. Diğer geniş spektrumlu oral antibiyotiklerde olduğu gibi, kullanımı sırasında kolondaki normal bakteri florası değişerek *Clostridium* gelişimi görülebilir. MOLCEF kullanımı sırasında ağır diyare hali görülürse ilacın alımına son verilmelidir.

Psödomembranöz kolit tedavisi; sigmoidoskopi, uygun bakteriyolojik çalışmalar, sıvı elektrolit ve protein suplementasyonunu 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.

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 artırır. Sefiksim karbamazepin düzeyini artırır.

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)

Deneysel çalışmalarda herhangi bir embriyotoksik etkiye rastlanmamıştır. Ancak, temel tıbbi esaslara dayanarak sefiksimin gebeliğin ilk 3 ayında kullanılmasından önce olası risk ve yararların etraflıca değerlendirilmesi önerilir.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Anne sütünde sefiksim saptanmamıştır. Ne var ki, yeterli klinik araştırma sonuçları elde edilene kadar ya emzirmenin kesilmesi ya da MOLCEF tedavisinin bırakılması yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Deneyisel 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

Tüm ilaçlarda olduğu gibi advers etkiler görülebilir. Sefalosporinlerle bu etkiler genellikle gastrointestinal şikayetlerle sınırlı olup nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonları gerçekleşebilmektedir. Bu tür bir etkinin gerçekleşme olasılığı daha önceden aşırı duyarlılık reaksiyonları veya alerji, alerjik ateş, ürtiker ve alerjik astım sorunu yaşamış şahıslarda daha yüksektir.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Psödomembranöz enterokolit.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

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

Çok seyrek: Kan pıhtılaşma rahatsızlıkları.

Başıklık 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.

Seyrek: Alerjik kutanöz 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.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

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

Sinir sistemi bozuklukları

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.

Böbrekler ve idrar bozuklukları

Seyrek: Serumda kreatin, üre konsantrasyonlarında artış.

Hepato-bilier bozuklukları

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

Çok seyrek: Hepatit, kolestatik hepatit.

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). Barsak 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: J01DD08

Etki mekanizması:

Oral yoldan kullanılan bir sefalosporin olan sefiksim, yapısı, spektrumu ve beta-laktamaz dayanıklılığı ile parenteral kullanılan bir sefalosporin olan sefotaksime benzer. Sefiksim, bu molekül grubunun tüm temsilcileri gibi bakterisit etki gösterir. Sefiksimin etki mekanizması bakteri hücre duvar sentezini inhibe etmesi temeline dayanır.

Sefiksim, beta-laktamazlara yüksek düzeyde dayanıklı olduğundan, birçok penisilin dirençli ve bazı sefalosporinlere dirençli patojenler sefiksime duyarlıdır.

Sefiksim aşağıdaki patojenlere genellikle etki gösterir:

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*, *Serratia marcescens*.

Dirençli mikroorganizmalar

Pseudomonas spp., enterokoklar, *Listeria monocytogenes*, stafilokokların çoğu (metisilin dirençli suşların yanı sıra koagülaz pozitif ve negatif suşlar), *Enterobacter* suşlarının çoğu, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.*

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

400 mg sefiksimin oral yoldan alınmasından 3-4 saat sonra 2.5 ile 4.9 mcg/mL ortalama maksimum serum konsantrasyonları oluşur.

Dağılım:

Sefiksimin serum albuminine bağlanma oranı yaklaşık olarak % 65 civarındadır.

Sefiksimin vezikül sıvısındaki konsantrasyonu serumdakinden biraz daha yüksek ölçülmüştür (ortalama olarak eş zamanlı serum konsantrasyonunun % 133'u kadar), ancak, doruk konsantrasyonu serumdan 6.7 saat sonra elde edilmiştir.

Sefiksimin 400 mg tek doz uygulamasından sonra önemli patojenlerin MIC değerlerini 24 saatten daha uzun bir süre aşan idrar konsantrasyonları oluşmaktadır.

Safrada yüksek konsantrasyonlara ulaşılmaktadır. Kolesistektomi öncesi 2 gün süreyle 2x200 mg/gün sefiksim uygulanan hastalarda son dozdan 13-17 saat sonra safrada ortalama konsantrasyon olarak 199.3 mcg/mL saptanmıştır.

Aşağıdaki vücut doku ve sıvılarına ilişkin konsantrasyonlar da saptanmıştır:

4 mg/kg uygulamadan 5 saat sonra sağ tonsilde ortalama 0.74 mcg/g, sol tonsilde ise 0.53 mcg/g; akciğer dokusunda 200 mg uygulamadan 7.8 saat sonra 0.99 mcg/g, 400 mg uygulamadan sonra ise 1.76 mcg/g; birkaç gün 2x100 mg/gün uygulamayı takiben son dozdan 2-3 saat sonra orta kulak akıntısında >1 mcg/mL; 200 mg uygulamadan 2-4 saat sonra sinüs mukozasında 1.2-1.4 mcg/g; balgamda 100 mg uygulamadan sonra 0.02-0.05 mcg/mL.

Biyotransformasyon:

Sefiksimin metabolize olduğuna ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma süresi 3-4 saattir ve bu durum uygulanan doz ve galenik formülasyondan bağımsızdır.

Oral yoldan 200 ile 400 mg uygulamadan sonra 24 saat içinde alınan miktarın % 10-20'sinin değişmeksizin idrarla elimine edildiği saptanmıştır ki bu emilen miktarın % 50-55'ini temsil etmektedir.

Sefiksimin safra ile atılım oranı yaklaşık olarak % 10 civarındadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

Toksisite çalışmalarında mükerrer uygulamada gastrointestinal sistem ve böbreklerde madde bağımlı etki gözlenmiştir. Diğer sefalosporinler gibi sefiksim de potansiyel 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 fertilité üzerinde olumsuz bir etki görülmemiştir. Sefiksime plasentayı geçer. Umbilikal 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 ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Mikrokristalin selüloz

Starch 1500

Magnezyum stearat

Opadry II White 85G18490 içeriği;

Titanyum dioksit (E171)

Polivinil alkol

Talk

Makrogol/PEG 3350

Lesitin (Soya (E322))

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış ürünün raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 film kaplı tablet şeffaf PVC/PE/PVDC-Alüminyum blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 8

Güngören / İSTANBUL

Telefon: (0 212) 481 76 41

Faks: (0 212) 481 76 41

e-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

241/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ