

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİMAKS 400 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sefiksim 400 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral yoldan uygulama için film tablet
Beyaz renkli, film kaplı, oblong tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Akut otitis media; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'in etken olduğu akut otitis media tedavisinde,
- Akut sinüzit; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'in etken olduğu akut sinüzit tedavisinde,
- Akut tonsillofarenjit veya farenjit; Akut tonsillofarenjit veya farenjite antimikrobiyal tedavi gerekliliği sadece *Streptococcus pyogenes* için gereklidir,
- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi (*Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin neden olduğu),
- Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında,
- Komplike olmayan gonokokkal enfeksiyonların tedavisinde.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş üstü çocuklarda önerilen doz günlük 400 mg'dır. Günde tek doz 400 mg veya iki eşit doza bölünmüş olarak 200 mg şeklinde klinik kullanımı önerilir. ZİMAKS aç veya tok olarak kullanılabilir.

- a. Komplike olmayan gonokokkal enfeksiyonlarda tek doz 400 mg kullanılmalıdır,
- b. Streptokokkal tonsillofarenjit tedavisi mutlak 10 gündür.

Erişkinler için uygun olan doz ve farmasötik dozaj şekillerin kullanılması önerilir. Katı gıdalarda yutma güçlüğü olan hastalarda oral süspansiyon formu kullanılabilir.

Uygulama şekli:

ZİMAKS, 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 yetmezliği:**

Önemli derecede böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda doz azaltılmalıdır.

Kreatinin kleransı <20 mL/dakika/1,73 m² olan ya da devamlı ambulator periton diyalizi uygulanan erişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda günlük sefiksimin dozu 1x200 mg olmalıdır. Hemodiyaliz ya da periton diyalizi, ilacın vücuttan belirgin miktarda temizlenmesini sağlamaz.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Sefiksimin 6 aylıktan küçük çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Özel bir uyarı bulunmamaktadır. Yaşlılarda sefiksimin erişkinlerde olduğu gibi kullanılır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

ZİMAKS daha önce penisilin veya beta laktam antibiyotiklere karşı orta ve/veya şiddetli hipersensitivitesi olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Başka ilaçlara aşırı duyarlı oldukları bilinen hastalarda ZİMAKS dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle penisilinlerle sefalosporinler arasında kısmi çapraz alerjenite olduğu bilindiğinden, penisiline alerjisi olduğu bilinen hastalarda sefalosporin kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Her iki gruba giren ilaçlara bağlı olarak alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Çapraz reaksiyon gelişebileceği için, penisilinlere veya diğer beta laktam antibiyotiklere karşı herhangi bir alerjik reaksiyon göstermiş olan hastalarda özel dikkat gerekir (bilinen aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeni ile bkz. bölüm 4.3)

ZİMAKS kullanımı sırasında alerjik bir reaksiyon görülürse, ilacın alımına hemen son verilmeli ve uygun acil önlemler başlatılmalıdır.

Ensefalopati

Sefiksimde dahil olmak üzere beta laktam grubu antibiyotikler, özellikle doz aşımı veya böbrek yetmezliği varlığında hastanın ensefalopatiye (konvülsiyon, konfüzyon, bilinç kaybı, hareket bozukluklarını da içerebilen) olan yatkınlığını arttırmaktadır.

Hemolitik anemi

Sefalosporinler için ölümcül olarak da seyredabilen ciddi olguların da dahil olduğu ilaca bağlı hemolitik anemi bildirilmiştir (sınıf etkisi). Sefiksimin de dahil olduğu sefalosporinlere bağlı hemolitik anemi geçirmiş kişilere yeniden sefalosporin uygulandığında hemolitik aneminin tekrar ettiği olgular bildirilmiştir.

Akut böbrek yetmezliği

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi sefiksim tubulointerstisyel nefrit zemininde gelişen akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Akut böbrek yetmezliği gelişirse ilaç alımına devam edilmemeli, uygun tedavi ve/veya önlemler başlatılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Kreatinin kleransı <20 mL/dk olan hastalarda ZİMAKS dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan pediyatrik ve erişkin yaş gruplarında sefiksim kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Bu nedenle söz konusu hasta gruplarında sefiksim kullanılması önerilmemektedir.

Olası böbrek yetmezliği nedeni ile, sefiksim içeren ürünler ile birlikte aminoglikozid grubu antibiyotikler, polimiksin B, kolistin veya yüksek dozda loop diüretik (örn furosemid) tedavisi verildiğinde böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Bu, zaten böbrek fonksiyonları kısıtlı olan hastalarda özellikle önem taşımaktadır (bkz. bölüm 4.5).

Ciddi kütanöz advers reaksiyonlar

Büllöz cilt reaksiyonları (örn Toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu) ve ilaç döküntüsü sendromu (DRESS) gibi ciddi kütanöz advers etkiler sefiksim kullanan bazı hastalarda bildirilmiştir. Ciddi kütanöz advers reaksiyonlar olduğunda sefiksim kesilmeli ve uygun tedavi ve/veya önlemler uygulanmalıdır.

Psödomembranöz kolit

Geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi, kolondaki normal florayı değiştirerek *Clostridium* ların aşırı çoğalmasına neden olabilir. Çalışmalara göre, antibiyotik kullanımına bağlı görülen diyarenin en önemli sebebi *Clostridium difficile* tarafından üretilen toksindir. Psödomembranöz kolit, geniş spektrumlu antibiyotik (makrolidler, yarı sentetik penisilinler, linkozamidler ve sefalosporinlerde dahil olmak üzere) kullanımı ile ilişkilidir; bu nedenle antibiyotik kullanan hastalarda diyare geliştiğinde tanısını düşünmek önemlidir. Psödomembranöz kolitin belirtileri antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında görülebilir.

Sefiksim kullanımına devam edilmemelidir.

Psödomembranöz kolit tedavisi sigmoidoskopi, uygun bakteriyolojik çalışmalar, sıvı elektrolit ve protein süplemantasyonunu içermelidir. Eğer ilaç kesildikten sonra kolit tablosunda düzelme olmazsa ya da semptomlar şiddetli ise, oral vankomisin *C. difficile*'nin neden olduğu antibiyotiğe bağlı psödomembranöz kolitte seçilecek ilaçtır. Diğer kolit nedenleri ekarte edilmelidir. Bağırsak peristaltizmini azaltan ilaçlar kullanılmamalıdır.

Oral süspansiyon formülasyonunda, tablet formülasyonuna göre absorpsiyon daha çok arttığından tabletin biyoeşdeğerliğinde ortaya çıkabilecek eksiklik nedeniyle, akut otitis media tedavisinde oral süspansiyon formülasyonları yerine tablet formülasyonları kullanılmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Nefrotoksisite potansiyeli olan ürünler (aminoglikozid grubu antibiyotikler, kolistin, polimiksin ve viomisin gibi) ile veya güçlü etkili diüretikler (etakrinik asid, furosemid gibi) ile eş zamanlı kullanımı böbrek fonksiyon bozukluklarında artışa yol açar.

Kalsiyum kanal blokleri olan nifedipin sefiksimin biyoyararlanımını %70'e kadar arttırabilir.

Sefaloprinler, enzimatik glukoz oksidaz reaksiyonlarına dayanan testlerin aksine, Benedict veya Fehling solüsyonu veya bakır sülfat test tabletleri kullanılarak yapılan idrarda glukoz ölçümlerinde yanlış pozitif reaksiyonlara neden olabilir.

Sefalosporin türü antibiyotiklerin kullanımı sırasında direkt Coombs testinin yalancı pozitif sonuç verebileceği bildirilmiş olduğundan, Coombs testinin pozitif olduğu durumlarda bunun ilaç etkileşimine bağlı olabileceği dikkate alınmalıdır.

Nitroprussid kullanılarak idrarda keton araştırması yapılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar çıkabilirken, nitroferriyanid kullanılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar çıkmamaktadır. Birlikte başka bir ilaç kullanıldığında tedaviyi düzenleyen doktor bilgilendirilmelidir. Probenesid sefiksim konsantrasyonunu arttırır. Sefiksim karbamazepin düzeyini arttırır.

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

Sefiksim varfarin potasyum gibi kumarin tipi antikoagülanlar ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Sefiksim antikoagülanların etkisini arttırarak, kanamanın eşlik ettiği veya etmediği şekilde protrombin zamanını uzatabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Oral kontraseptiflere ilişkin bir etkileşim bilgisi bulunmamaktadır.

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 doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Doktor tarafından önerilmediği sürece gebe kadınlara sefiksim verilmemelidir.

Laktasyon dönemi

Sefiksimin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Klinik dışı çalışmalar hayvan sütünde sefiksim atılımını göstermiştir. Emzirmenin çocuğa olan faydası ve sefiksimin emziren kişiye olan yararı göz önünde bulundurularak, emzirmeye devam edilip edilmemesine veya sefiksim ile tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir. Bununla birlikte, daha fazla klinik denetim elde edilinceye kadar emziren annelere sefiksim reçetelendirilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları fertilite açısından zararlı bir etki ortaya koymamaktadır, ancak klinik veri bulunmamaktadır.

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

Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası dönemde gözlemlenen advers etkiler, izleyen sınıflama kullanılarak aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın $\geq 1/10$; yaygın $\geq 1/100$ ile $< 1/10$; yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$; seyrek $\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$; çok seyrek $< 1/10.000$; bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Bakteriyel süperenfeksiyon, fungal süperenfeksiyon

Çok seyrek: Psödomembranöz kolit (bkz. bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Vajinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Eozinofili

Çok seyrek: Lökopeni, agranülositoz, pansitopeni, trombositopeni, hemolitik anemi

Bilinmiyor: Trombositoz, nötropeni, granülositopeni, hipereozinofili,

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite

Çok seyrek: Anafilaktik şok, serum hastalığı benzeri reaksiyon.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Seyrek: Vertigo

Çok seyrek: Psikomotor hiperaktivite

Bilinmiyor: Baş dönmesi, sefiksım de dahil olmak üzere sefalosporin kullanımı ile konvülsiyon vakaları bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın: Yumuşak gaita veya diyare*.

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, bulantı, kusma

Seyrek: Flatülans

Bilinmiyor: Dispepsi

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri (Raş)

Seyrek: Anjionörotik ödem, pruritus

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği ilaç döküntüleri (DRESS), ilaç ateşi

Bilinmiyor: Eritema multiforme, ürtiker, yüzde ödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Tubulointerstisyel nefrit zemininde akut böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Genital kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Mukozal inflamasyon, pireksi

Arařtırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzim seviyelerinde artış (aspartat aminotransferazda artma, alanin aminotransferazda artma, alkalemi fosfataz)

Seyrek: Kan üre azotu seviyesinde artış

Çok seyrek: Kan kreatinin seviyesinde artış

Bilinmiyor: Kan bilirubin seviyesinde artış

*Diyare sıklıkla yüksek dozlarda bildirilmektedir. Bazı orta-ciddi diyare olgularında tedavinin sonlandırılması gerekmektedir. Belirgin diyare geliştiğinde sefiksim kullanımını durdurulmalıdır.

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

Sefiksim doz aşımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

2 grama kadar sefiksim uygulanan sağlıklı deneklerde gözlenen advers etkiler, önerilen dozlar ile tedavi edilen hastalardakinden farklı değildir. Doz aşımında gastrik lavaj yapılabilir. Dolaşımdaki sefiksim diyaliz ile anlamlı miktarda vücuttan uzaklaştırılamamaktadır. Spesifik antidotu yoktur. Genel destekleyici tedaviler önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üçüncü Kuşak Sefalosporinler
ATC kodu: J01DD08

Etki mekanizması

Sefiksim sefalosporin grubu antibakteriyel ajandır. Diğer sefalosporinler gibi sefiksimde antibakteriyel etkisini bakteri hücre duvar sentezinde rolü olan penisilin bağlayan proteinlere bağlanıp inhibe ederek gösterir. Bunun sonucunda bakteri hücresi lizise uğrar ve ölür.

Direnç mekanizmaları

Sefiksime karşı bakteriyel direnç aşağıdaki mekanizmalardan biri veya daha fazlası ile meydana gelebilir:

- Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar ve/veya bazı aerobik gram negatif bakteri türlerinde tetiklenmiş veya indüklenmiş kromozom aracılı enzimler (AmpC) aracılığı ile hidroliz,
- Penisilin bağlayan proteinlere karşı afinitenin azalması,
- Bazı gram negatif organizmaların dış membranlarında penisilin bağlayan proteinlere erişmeyi kısıtlayacak şekilde geçirgenliğin azalması,

- İlaç dışı atım pompa sistemleri

Tek bir bakteri hücresinde bu direnç mekanizmalarından birden fazlası bulunabilir. Mevcut mekanizmaya bağlı olarak bakteri birçok veya diğer tüm beta laktam antibiyotiklere ve/veya antibakteriyel ajanlara karşı da çapraz direnç gösterebilir.

Eşik değer

Sefiksim için EUCAST (2015) tarafından belirlenen klinik minimum inhibitör konsantrasyon eşik değerleri şunlardır:

- *H. influenzae*: duyarlı $\leq 0,12^*$ mg/L, dirençli $>0,12$ mg/L;
 - *M. catarrhalis*: duyarlı $\leq 0,5$ mg/L, dirençli >1 mg/L;
 - *Neisseria gonorrhoeae*: duyarlı $\leq 0,12$ mg/L, dirençli $>0,12$ mg/L;
 - *Enterobacteriaceae*: duyarlı ≤ 1 mg/L, dirençli >1 mg/L (sadece komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonları için)
- Enterobacteriaceae*: Sadece komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonları için. *Enterobacteriaceae* için eşik değerler *Enterobacteriaceae*'daki klinik olarak önemli beta laktamazların aracılık ettiği azalmış duyarlılığı tespit edecektir. Nadiren ESBL (genişlemiş spektrumlu beta laktamaz) üreten suşların duyarlı olduğu bildirilecektir. Enfeksiyon kontrolü, epidemiyoloji ve sürveyans amacı ile laboratuvarlar ESBL üretimini taramak ve doğrulamak için özel testler kullanmak isteyebilir.
- Türle ilgili olmayan eşik değerler: kanıt yetersiz

* Eşik değerler üzerinde MİK değerlerine sahip izolatlar çok nadirdir veya bildirilmemiştir.

Duyarlılık

Direnç yaygınlığı zaman içinde ve coğrafik olarak değişebilir, özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde dirençle ilgili yerel bilgiler tercih edilmelidir. Gerektiğinde (bazı enfeksiyon türlerinde kullanımının şüpheli olması gibi) uzman görüşü alınmalıdır.

Yaygın olarak duyarlı türler

Aerob, Gram pozitif:

Streptococcus pyogenes

Aerob, Gram negatif:

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Direnç problem olabileceği türler

Streptococcus pneumoniae

Citrobacter freundii \$

Enterobacter cloacae \$

Escherichia coli % &

Klebsiella oxytoca %

Klebsiella pneumoniae %

Morganella morgani \$

Serratia marcescens \$

Dirençli olan türler

Chlamydia türleri

Chlamydophila türleri.

Clostridium difficile

Bacteroides fragilis

Enterekoklar

Legionella pneumophila

Mycoplasma türleri

Pseudomonas türleri

Staphylococcus aureus⁺

Streptococcus pneumoniae (penisiline orta derece duyarlı ve dirençli)

⁺ Sefiksimin stafilokoklara karşı etkililiği düşüktür (metisiline karşı duyarlılıktan bağımsız olarak)

^{\$} Doğal orta derece duyarlılık

[%] Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten türler daima dirençlidir.

[&] Komplike olmamış sistiti olan bayanlardan elde edilen izolatlarda <%10, bunun dışındakilerde >%10

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Sefiksimin oral yoldan kullanımı sonrasında mutlak biyoyararlanımı %22-54'tür. Gıdaların varlığında emilim anlamlı şekilde değişmez. Bu nedenle sefiksim yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Dağılım

Sefiksimin insan ve hayvan serumunda proteinlere bağlanması iyi belirlenmiştir. Serbest kısmı yaklaşık %30 olmak üzere hemen daima albumin fraksiyonuna bağlanır. Sefiksimin (klinik dozlarda izlenmeyen) konsantrasyona bağlı olarak insan serum proteinlerine bağlanması sadece çok yüksek konsantrasyonlarda izlenmektedir.

In vitro çalışmalara göre, sefiksimin serum veya idrardaki 1 mg/L veya daha fazla konsantrasyonu, aktif olduğu birçok sık karşılaşılan patojene karşı yeterlidir. Önerilen erişkin ve pediyatrik dozları takiben serum doruk konsantrasyonu 1,5-3 mg/L'dir. Çoklu dozlamayı takiben sefiksim vücutta çok az birikir veya hiç birikmez.

Biyotransformasyon ve Eliminasyon

Sefiksimin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı gönüllü yaşlı (yaş>64) ve gençlerde (11-35 yaş) 5 gün boyunca günde tek doz 400 mg uygulaması ile karşılaştırılmıştır. Ortalama C_{maks} ve EAA değerleri yaşlılarda hafifçe daha yüksektir. Yaşlılara genel popülasyona önerilen ile aynı dozlar uygulanabilir (bkz. bölüm 4.2)

Sefiksimin başlıca idrar ile ve değişmeden atılır. Glomerüler filtrasyon baskın olan mekanizmadır. İnsan serum veya idrarında sefiksimin metaboliti tespit edilmemiştir.

Emzirmekte olan sıçanlara verilen C¹⁴ işaretli sefiksimin anne sütü ile bebeklerine geçişi çok düşüktür (anne vücudundaki sefiksimin yaklaşık %1,5'i bebeklerine geçmiştir). İnsan anne sütüne geçişi konusunda veri bulunmamaktadır.

İşaretli sefiksim uygulanan gebe sıçanlarda plasental sefiksim geçişi çok düşüktür.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi

FK/FD çalışmalarda, sefiksimin etkililiği ile sebep organizmanın MİK değerini geçen plazma konsantrasyonlarının ilintili olduğu gösterilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kronik toksisite çalışmalarında insanlarda herhangi bir bilinmeyen yan etki geliştiğini gösteren bulgu halen yoktur. Ayrıca *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar mutajenisite potansiyeli olduğunu göstermemiştir. Uzun dönem karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

İnsan dozunun 400 kat fazlası dozlara kadar fare ve sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında, sefiksimle ilgili fertilitede zayıflama veya fetüs üzerinde zarar olduğuna dair bulgu yoktur. İnsanlardaki dozların 4 katına kadarki dozlar ile tavşanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik etki bulgusu yoktu, tavşanlarda bilenen duyarlılığın beklenen bir sonucu olarak, antibiyotiğe bağlı bağırsak mikroflora popülasyonundaki değişimler ile yüksek oranda düşük ve anne ölümü vardı.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz
Prejelatinize nişasta
Dibazik kalsiyum fosfat
Magnezyum stearat
Light mineral yağ
Hidroksipropil metilselüloz
Sodyum lauril sülfat
Titanyum dioksit

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 5 ve 10 film tablet içeren PVC/PVDC/Al blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

174/53

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.08.1995
Ruhsat yenileme tarihi: 27.07.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ