

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, bir yüzünde Z harfi yazılı, film kaplı, oblong tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- Faranjit, tonsillit; *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* ve *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 olmayan sistit ve üretritlerde; *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella* türlerinin etken olduğu,
- Komplike olmayan gonore (servikal/üretal ve rektal)

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 400 mg sefiksim almalıdır. Önerilen günlük doz günde tek doz ya da sabah ve akşam olmak üzere 200 mg'lık 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 glomerülonefrit gibi geç dönem komplikasyonlara karşı bir önlem olarak en az 10 günlük tedavi önerilir.

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/Karaciğer yetmezliği:**

Önemli derecede böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Kreatin klerensi <20 mL/dakika/1.73 m² olan ya da devamlı ambulatoriyal periton diyalizi tedavisi uygulanan erişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda günlük sefiksim dozu 1x200 mg olmalıdır. Hemodiyaliz ya da periton diyalizi, ilacın vücuttan belirgin miktarlarda temizlenmesini sağlamaz.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Başka ilaçlara aşırı duyarlı oldukları bilinen hastalarda ZİMAKS 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. ZİMAKS kullanımı sırasında alerjik bir reaksiyon görülürse, ilacın alınmasına son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

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

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.

ZİMAKS'ın 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. ZİMAKS kullanımı sırasında ağır diyare hali görülürse ilacın alınmasına son verilmelidir.

Psödomembranöz kolitis 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Sefalosporinlerin kullanımını 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 sefiksime konsantrasyonunu artırır. Sefiksime karbamazepin düzeyini artırır. Gıdalar sefiksime absorpsiyonunu geciktirebilir.

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

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

Sefiksime 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.).

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Deneysel çalışmalarda herhangi bir embriyotoksik etkiye rastlanmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sefiksime araç ve makine kullanımı üzerine doğrudan bir advers etkisi olduğunu düşündürecek bir bilgi yoktur. Bununla birlikte, alta yatan hastalık ya da sefiksime 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 hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Psödomembranöz enterokolit.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Çok seyrek: Kan pıhtılaşma rahatsızlıkları

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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 hastalıkları

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 hastalıkları

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.

Böbrek 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). 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: Üçüncü Kuşak Sefalosporinler
ATC kodu: 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 sefalosporinlerin dirençli patojenler sefiksime duyarlıdır.

Sefiksim aşağıdaki patojenlere genellikle etki gösterir:

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*.

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

Sefiksiminin serum albüminine bağlanma oranı yaklaşık olarak % 65 civarındadır.

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

Sefiksiminin 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

Sefiksiminin 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.

Sefiksiminin safra ile atılım oranı yaklaşık olarak % 10 civarındadır.

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 potansiyel olarak nefrotoksik kabul edilir.

3 haftalık köpeklere oral yoldan 400 mg/kg/gün dozunda 5 hafta süreyle sefiksim uygulaması böbreklerde tübül 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. 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 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 mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

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 nlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
34398 Şişli-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

174/53

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.08.1995

Ruhsat yenileme tarihi: Bilimsel inceleme sonuçları uygun bulunmuş olup ruhsatname geçerliliğini korumaktadır.

10. KB'N YENİLENME TARİHİ