

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXEY 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet;

Etkin madde:

Sefiksime trihidrat.....447,669 mg (400 mg sefiksim eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral yoldan uygulama için film kaplı tablet

Beyaz, film kaplı, homojen görünüşlü, bir yüzü ortadan çentikli (dozun eşit yarımlara bölünebilmesi için tasarlanmıştır), oblong tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FİXEY, aşağıda belirtilen enfeksiyonlarda endikedir:

- 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 endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş üstü çocuklarda doz:

Günlük önerilen doz 400 mg'dır. Günde tek doz 400 mg veya iki eşit doza bölünmüş olarak 200 mg şeklinde klinik kullanımı önerilir. FİXEY aç veya tok olarak kullanılabilir.

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

Erişkinler için uygun olan doz ve farmasötik dozaj şekillerinin kullanılması önerilir. Katı gıdalarda yutma güçlüğü olan hastalarda oral süspansiyon ve saşe formları kullanılabilir.

Uygulama şekli:

FİXEF, 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 klirensi <20 ml/dakika/1,73 m² olan ya da devamlı ambulatuvar periton diyalizi uygulanan erişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda günlük sefiksim 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 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 FİXEF 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. FİXEF 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 FİXEF dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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 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. FİXEF kullanımı sırasında

ağır diyare hali görülürse ilacın alımına son verilmelidir.

Psödomembranöz kolitis tedavisi; sigmoidoskopi, uygun bakteriyolojik çalışmalar, sıvı elektrolit ve protein splementasyonunu 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.

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 etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Benedict ya da Fehling Solüsyonları veya bakır sülfat tabletleriyle yapılan idrar glikoz testlerinde, yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. Enzimatik glikoz oksidaz reaksiyonlarına dayanan testlerde böyle bir etkileşim görülmez.

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

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.

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

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B'dir.

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Sefiksım 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).

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

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. gastrointestinal 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 ($\geq 1/100$ 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 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 hastalıklar

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 hastalıklar

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 yolu hastalıkları

Seyrek: Serumda kreatin, üre konsantrasyonlarında artış.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Genital pruritus ve vajinit

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

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

Etki mekanizması:

Oral yoldan kullanılan bir sefalosporin olan sefiksim, yapısı, spektrumu ve betalaktamaz 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:

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'ü kadar), ancak, doruk konsantrasyonu serumdan 6,7 saat sonra elde edilmiştir.

Sefiksimin 400 mg tek doz uygulamasından sonra önemli patojenlerin MİK 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 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. Toksikite 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 bağırsak 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. 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 ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selülöz

Prejelatinize nişasta

Kalsiyum fosfat dibazik dihidrat

Magnezyum stearat

Opadry white OY-D-7233 (hipromelloz, titanyum dioksit, talk, polietilen glikol/makrogol, sodyum lauril sülfat)

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir karton kutu bir yüzü şeffaf PVC/PVDC, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo kaplı, blisterlerde 5 veya 10 film kaplı tablet içermektedir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” 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

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

220/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ