

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİMAKS® 100 mg/5 mL oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hazırlanmış süspansiyonun her 5 mL'sinde (1 ölçekte) 100 mg sefiksim bulunur.

Yardımcı maddeler:

Hazırlanmış süspansiyonun her 5 mL'sinde (1 ölçekte) 2650 mg şeker (sukroz), 2.5 mg sodyum benzoat bulunur.

Diğer yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Beyaz-krem renkli frambuaz kokulu homojen toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- 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*, *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

ZİMAKS, beta-laktamaz enzimlerine karşı ileri derecede stabildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

ZİMAKS 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 ölçek)
1 – 4 yaş arası çocuklarda:	5 mL (1 ölçek)
5 – 10 yaş arası çocuklarda:	10 mL (2 ölçek)

10 yaş üzeri veya vücut ağırlığı 50 kg'dan 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:

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

Pediyatrik popülasyon:

6 aylıktan büyük çocuklarda kullanılır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda sefiksim erişkinlerde olduğu gibi kullanılır.

ZİMAKS süspansiyonun hazırlanması

Şişeyi sallayarak içindeki tozu gevşetiniz. Şişenin içine yarıya kadar kaynamış, soğutulmuş su koyarak iyice çalkalayınız. Tam bir dağılım için 5 dakika bekleyiniz. Şişe üzerindeki işaret çizgisine kadar tekrar su ekleyerek, çalkalayınız. Hazırlanmış süspansiyon her 5 mL'sinde (1 ölçek) 100 mg sefiksim içerir.

Hazırlanmış süspansiyon etkinliğinden kaybetmeden oda ısısında 14 gün saklanabilir. Şişe iyice kapalı tutulmalı ve kullanılmadan önce çalkalanmalıdır. 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 ZİMAKS 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. ZİMAKS kullanımı sırasında alerjik bir reaksiyon görülürse, ilacın alımına son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Ağır böbrek yetmezliği hastalarında (Kreatin klerensi $< 10 \text{ mL/dak/1.73 m}^2$) ZİMAKS 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.

ZİMAKS'ın 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 psödomembranoz kolitte seçilecek ilaçtır. Diğer kolit nedenleri ekarte edilmelidir.

Hazırlanmış her bir ölçekte 2.5 mg sodyum benzoat içerir, parenteral ya da topikal olarak uygulanmadığından herhangi bir uyarı gerektirmez.

Her bir ölçekte 2650 mg şeker (sukroz) içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler 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 karbamezapin düzeyini artırır. Gıdalar sefiksimin 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)

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 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 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. gastro-intestinal rahatsızlık) araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çift-kör klinik çalışmalarda plaseboda 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 $\geq 1/10$; 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 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 bozuklukları

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

Çok seyrek: Hepatit, kolestatik hepatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri (ekzantema, 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

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). 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

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 gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*.

Not: *Pseudomonas* türleri, enterokok suşları (*Streptococcus faecalis*, D grubu streptokoklar), *Listeria monocytogenes*, stafilocok suşlarının çoğu (koagülaz pozitif ve negatif suşlarla metisiline dirençli olanlar dahil), *Enterobacter* suşlarının çoğu, *Bacteroides fragilis* suşlarının çoğu ve *Clostridium* türleri sefiksim'e 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 (EAA) 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. 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 klerensi 20-40 mL/dak.) sefiksimin serumdaki yarılanma süresi 6.4 saate, ağır böbrek yetmezliğinde ise (kreatinin klerensi 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 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. 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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Ksantan zamk
Sodyum benzoat (E211)
Frambuaz esansı
Şeker (sukroz)

6.2. Geçimsizlikler

Bu ürün için geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay
Hazırlanmış süspansiyon, oda sıcaklığında 14 gün süreyle etkinliğini korur.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, beyaz opak plastik kapak ile kapatılmış, üzerinde 50 mL veya 100 mL seviye çizgisi bulunan amber renkli tip III cam şişelerde 5 mL işaretli ölçek ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri 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

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

174/55

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.08.1995
Ruhsat yenileme tarihi: 21.11.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ