

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CEFMORE 300 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Sefdinir 300 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Kapsül

Mor/Mavi renkli opak kapsül içinde krem renkli toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

CEFMORE, kapsül aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir;

- Toplum kaynaklı akut pnömoni: *Hameophilus influenzae* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Hameophilus parainfluenzae* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Morexella catarrhalis*'in (beta laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu pnömoni
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri: *Hameophilus influenzae* (beta laktamaz üreten suşları dahil), *Hameophilus parainfluenzae* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Morexella catarrhalis*'in (beta laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar
- Akut maksiler sinüzit: *Hameophilus influenzae* (beta laktamaz üreten suşları dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Morexella catarrhalis*'in (beta laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar
- Faranjit / Tonsilit: *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar.
- Komplikasyonsuz deri enfeksiyonları: *Staphilococcus aureus* (beta laktamaz üreten suşlar dahil) ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar.

- Akut bakteriyel otitis media: *Hameophilus influenzae* (beta laktamaz üreten suşları dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Morexella catarrhalis*'in (beta laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

*Akut bakteriyel otitis media tedavisi için standart doz*

Çocuklarda (6 ay- 12 yaş arası):

Çocuklarda tavsiye edilen doz, 5 ila 10 gün boyunca günde 2 defa 12 saat ara ile 7 mg/kg sefdinir kapsül veya 10 gün boyunca günde 1 defa 14 mg/kg sefdinir kapsüldür.

*Akut maksiler sinüzit tedavisi için standart doz*

Çocuklarda (6 ay- 12 arası):

Çocuklarda tavsiye edilen doz, 10 gün boyunca günde 2 defa 12 saat ara ile 7 mg/kg veya 10 gün boyunca günde 1 defa 14 mg/kg'dır.

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde tavsiye edilen doz, 10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300 mg veya 10 gün boyunca günde 1 defa 600 mg sefdinir kapsüldür.

*Faranjit / tonsilit tedavisi için standart doz*

Çocuklarda (6 ay- 12 yaş arası):

Çocuklarda tavsiye edilen doz, 5-10 gün boyunca günde 2 defa 12 saat ara ile 7 mg/kg veya 10 gün boyunca günde 1 defa 14 mg/kg'dır.

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde tavsiye edilen doz, 5-10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300 mg veya 10 gün boyunca günde 1 defa 600 mg kapsüldür.

*Komplike olmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisi için standart doz*

Çocuklarda (6 ay- 12 yaş arası):

Çocuklarda tavsiye edilen doz, 10 gün boyunca günde 2 defa 12 saat ara ile 7 mg/kg'dır.

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde tavsiye edilen doz, 10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300 mg sefdinir kapsüldür.

*Kronik bronşit akut alevlenme tedavisi için standart doz*

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde tavsiye edilen doz, 5-10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300 mg sefdinir kapsül veya 10 gün boyunca günde 1 defa 600 mg sefdinir kapsüldür.

*Toplum kökenli pnömoni tedavisi için standart doz*

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde tavsiye edilen doz, 10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300 mg sefdinir kapsüldür.

#### **Uygulama şekli:**

Oral yoldan bir miktar su ile yutularak kullanılır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Kreatin klerensi <30mL/dakika olan yetişkin hastalara günde bir defa 300 mg efervesan tablet verilmelidir.

Ayaktan tedavi edilen hastalarda kreatin klerensini ( $KL_{Kr}$ ) ölçmek zordur. Aşağıdaki formül yetişkin hastalarda kreatin klerensini ( $KL_{Kr}$ ) ölçmek için kullanılabilir. Hesaplamaların geçerli olabilmesi için serum kreatin seviyeleri böbrek fonksiyonun kararlı durumunu yansıtmalıdır.

Erkek hastalarda;

$$\text{Kreatin Klerensi} = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)} \times (140 - \text{yaş})}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}}$$

Kadın hastalarda yukarıdaki formüle göre bulunan değer 0.85 ile çarpılmalıdır.

Kreatin klerensi <30 mL/dakika/1.73m<sup>2</sup> olan çocuk hastalara günde bir defa 7 mg/kg (300 mg'a kadar) kapsül verilmelidir.

Çocuk hastalarda;

$$\text{Kreatin Klerensi} = \frac{K \times \text{vücut ağırlığı (kg) veya boy (cm)}}{\text{Serum kreatinin (mL/dakika/1.73m}^2\text{)}}$$

1 yaşından büyük çocuklar için  $K = 0.55$ , 1 yaşına kadar olan çocuklarda ise  $K = 0.45$ 'dir.

Kronik hemodiyaliz hastalarına tavsiyen edilen başlangıç dozu birer gün ara ile 300 mg'dır (veya 7 mg/kg/doz). Her hemodiyalizden sonra hastalara sefdinir'in 300 mg'ı verilmelidir. İzleyen dozlar birer gün ara ile 300 mg veya 7 mg/kg uygulanmalıdır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda sefdinir kullanımına dair yeterli bilgi bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

CEFMORE, 6 aylıktan küçük bebeklere uygulanmamalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

CEFMORE, sefdinir veya ilacın içerisinde yer alan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Sefdinir tedavisine başlanmadan önce hastanın sefdinir, diğer sefalosporinler, penisilinler veya diğer ilaçlara karşı aşırı hassasiyeti olup olmadığı araştırılmalıdır. Penisilin alerjisi olan hastalarda sefdinir tedavisi başlanacaksa mutlaka dikkatli olunmalıdır. Sefdinir'e kaşı alerjik reaksiyon oluştuğunda ilaç tedavisi kesilmelidir. Ciddi akut aşırı duyarlılık reaksiyonu epinefrin, intravenöz sıvı uygulaması, intarvenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedaviyi ve oksijen verilmesi ile hava yolu açılması gerekebilir.

CEFMORE gibi antibakteriyel ajanların hepsi ile *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDİD) rapor edilmiştir ve ciddiyeti hafif diyareden ölümcül kolit'e kadar olabilmektedir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi bağırsağın normal florasını bozarak C.difficile oluşmasına neden olmaktadır.

*C.difficile* CDİD oluşumuna neden olan toksin A ve B üretmektedir. *C.difficile*'nin hipertoksin üreten suşları morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyel tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekmektedir. Antibiyotik kullanımdan sonra diyare görülen hastalarda CDİD düşünülmelidir. Antibakteriyel ajanların kullanımından sonra iki haftadan daha fazla sürede CDİD olduğu rapor edilen hastanın medikal öyküsü gerekmektedir.

CDİD olduğu şüpheli veya kesinleşmişse devam edilen antibiyotik tedavisi *C.difficile*'e karşı direkt olarak kullanılmaz ve tedaviye devam edilmeyebilir.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi uzamış tedavi dirençli organizmaların gelişmesine neden olabilir. Hastanın dikkatli bir biçimde izlenmesi gerekmektedir. Eğer tedavi süresince süperenfeksiyon gelişirse, uygun alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotikler gibi sefdinir de kolit öyküsü olan kişilere verilirken dikkatli olunmalıdır.

Geçici veya dirençli böbrek bozukluğu hastalarda (kreatin klerensi <30 mL/dak) sefdinir'in yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu önerilen dozu takip edilebileceğinden sefdinir'in total günlük dozu azaltılmalıdır.

Sefdinir preperatı ve aminoglikozit antibiyotikler, polimiksin B, kolistin veya yüksek doz kıvrım diüretikleri (ör: furosemid) ile kombine tedavi böbrek bozukluğuna sebep olabileceğinden dolayı, bu tip tedavilerde böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir. Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar yakından izlenmelidir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Antasidler:

300 mg Sefdinir'in alüminyum veya magnezyum içeren antasidlerle birlikte kullanımı ile Cmaks ve absorpsiyon oranı yaklaşık %40 oranında azalır. Cmaks'ına ulaşma süresi 1 saattir. Sefdinir alımından 2 saat öncesinde veya sonrasında antasid alındığında sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin etki göstermemektedir. Eğer antasidlerin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa antasidlerin sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Probenesid:

Probenesid diğer beta laktam antibiyotiklere etki ettiği gibi sefdinir'in de renal atılımını inhibe ederek EAA'sını iki katına çıkarır, doruk plazma sefdinir seviyelerini %54 oranında arttırır ve görünen eliminasyon yarı ömrünü %50 oranında uzatır.

Demir içeren ilaç veya demir içeren yiyecekler:

Sefdinir'in 60 mg esansiyel demir içeren bir terapötik demir takviyesi veya esansiyel 10 mg demir içeren vitaminler ile birlikte alındığında sefdinir'in absorpsiyonu sırasıyla %80 ve %31 oranında azalır. Eğer probenesidin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa probenesid'in sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Temel demir içeren yiyeceklerin (kahvaltıda demir içeren yağların) sefdinir'in üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Sefdinir alan bireylerin dışkıları kırmızımsı renkte rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda hastalar demir içeren ürünler almıştır. Kırmızı renk, bağırsakta sefdinir ve sefdinir'in parçalanmış ürünlerinin kombinasyonun ve demirin absorbe olmayışından kaynaklı oluşmaktadır.

Nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar:

Sefalosporinler ve aminoglikozit antibiyotikler, polimiksin B, kolistin veya yüksek doz kıvrım diüretikleri (ör: furosemid) ile kombine tedavi böbrek bozukluğuna sebep olabileceğinden, bu tip tedavilerde böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir. Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar yakından izlenmelidir.

Oral kontraseptifler:

Sefalosporinler oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle hormonal olmayan ek bir kontraseptif yöntem uygulanması tavsiye edilir.

Oral antikoagülanlar:

Sefalosporinler ve kumarin antikoagülanların birlikte kullanımında izole vakalarda kanama ile beraber ya da kanama olmaksızın protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Bu gibi vakalarda pıhtılaşma parametreleri izlenmelidir.

Laboratuvar testleri:

Nitroprusid kullanılan idrarda keton testlerinde yalancı pozitiflik görülebilir, nitroferrisiyanid kullanılan testlerde görülmez. Sefdinir Benedict solüsyonu veya Fehling solüsyonu idrar glukoz testlerinde yalancı pozitiflik görülebilir. Enzimatik glukoz oksidaz reaksiyonlarına dayanan glukoz testlerinin kullanılması önerilmektedir.

Tüm beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, özellikle uzun süreli tedavilerde nötropeni ve daha nadir olarak agranülositoz gelişebilir. Bu sebeple, 10 günden uzun süren tedavilerde kan sayımları izlenmelidir ve nötropeni gelişmesi durumunda tedavi sonlandırılmalıdır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımına yönelik bir uyarı bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Sefdinir için, gebelikte kullanımına ilişkin yeterli 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 doğrulamamaktadır.

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Hekim tarafından reçetelenmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Sefdinir'in tek doz 600 mg'nın uygulanmasını takiben, insan sütünde bulunduğu tespit edilmemiştir.

##### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Klinik dışı çalışmalarda, sefdinir verildiğinde üreme performansı, doğurganlık ve sperm değerlendirme parametreleri etkilenmemiştir. Üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik dışı veriler insanlara yönelik potansiyeli bir risk ortaya koymamaktadır.

#### **4.7 Araç ve makine kullanmaya etkisi**

CEFMORE'un araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Sefdinir'in (600 mg/gün) güvenlik profili 3841 yetişkin ve adolesan hastalarla yapılan klinik çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. Görülen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve sınırlıdır. Hiçbir ölüm veya kalıcı sakatlık sefdinir ile ilişkilendirilmemiştir.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre 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 hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, uyku hali, baş dönmesi

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı, mide bulantısı, diyare

Yaygın olmayan: Midede gaz, kusma, hazımsızlık, kabızlık, anormal dışkı

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Cilt döküntüsü, kaşıntı

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Vajinit (kadınlarda), vajinal moniliyaz (kadınlarda)

Yaygın olmayan: Moniliyaz

#### **Üreme sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lökore (kadınlarda)

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağız kuruluğu, iştah azalması

Sefdinirin pediatrik popülasyonda güvenlik profili 1783 çocuk hastayla yapılan klinik çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. Görülen yan etkilerin çoğunun hafif şiddette olduğu ve kendi kendine iyileştiği belirtilmiştir. Hiçbir ölüm veya kalıcı sakatlık sefdinir ile ilişkilendirilmemiştir



### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, kusma

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, anormal dışkı, hazımsızlık, bulantı

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperkinezi

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Cilt döküntüsü

Yaygın olmayan: Makülopapüler döküntü

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Vajinit (kız çocuklarda), vajinal moniliyaz (kız çocuklarında) kutanöz moniliyaz

### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lökopeni

### **Hepatobilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer değerlerinde artma (AST)

### **Araştırmalar**

Amerikada sefdinir ile yürütülen çalışmalarda sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir;

Yaygın: İdrar proteininde artma, idrardaki lökosit hücrelerinde artış, gama-glutamil transferaz (GGT) seviyesinde artış, lenfosit sayılarında artma ve azalma, mikrohematuri artışı

Yaygın olmayan: Glukoz seviyelerinde artma ve azalma, idrarda glukoz seviyelerinde artma, beyaz kan hücrelerinde artma ve azalma, beyaz kan hücrelerinde artma, karaciğer değerlerinde yükselme (AST, ALT, alkalın fosfataz), eozinofillerde artma, fosfor seviyesinde artma ve azalma, bikarbonat seviyelerinde azalma, kan üre nitrojen (BUN) seviyesinde artma, hemoglobin seviyesinde azalma, polimorfonükleer nötrofil (PMNs) seviyesinde artma ve azalma, bilirubin seviyelerinde artma, laktat dehidrojenaz seviyesinde artma, plateletlerde artma, potasyum seviyesinde artma, idrar pH'sının artması, üre yoğunluğunun artması

## **Pazarlama Sonrası**

Japonya da 1991 yılında sefdinir'in pazarlama sonrası sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın istenmeyen olayların ve laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir; şok, anafaksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal ödem, boğulma hissi (serum hastalığı reaksiyonları) konjunktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestaz, fulminat hepatit, hepatik yetmezlik, sarılık, amilaz artışı, akut enterokolit, kanlı ishal, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, pansitopeni, granülositopeni, lökopeni, trombositopeni, idiyopatik trombositopenik purpura, hemolitik anemi, akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstiyel pnömoni, ateş, akut renal yetmezlik, nefropati, kanama eğilimi, koagülasyon bozukluğu, yaygın intravasküler koagülasyon, üst GI kanama, peptik ülser, ileus, bilinç kaybı, alerjik vaskülit, olası Sefdinir-diklofenak etkileşimi, kalp yetmezliği, göğüs ağrısı, miyokardial enfarktüs, hipertansiyon, rabdomiyoliz ve istemsiz hareketler.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Sefdinir'in insanlarda fazla kullanımı ve tedavisi ile ilgili veriler mevcut değildir. Akut rodent toksisite çalışmalarında tek doz 5600 mg/kg yan etki oluşturmamıştır. Diğer -laktam antibiyotiklerinin fazla kullanımı ile kusma, mide bulantısı, epigastrik rahatsızlık, ishal ve zihin karışıklığı gibi toksik belirtiler ve semptomlar görülmektedir. Hemodiyaliz, böbrek rahatsızlığı olan bireylerde sefdinir'i vücuttan hemen attığından ciddi zehirlenme olaylarının görülmemesinde yardımcı olmaktadır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: 3.Kuşak Sefalosporinler

ATC Kodu: J01DD15

Sefdinir oral geniş spektrumlu, yarı sentetik, üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Sefdinir penisilinler gibi bir beta-laktam antibiyotiktir ve asıl etkinliği bakterisit etki göstermesidir. Penisilinler ve bazı sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalar sefdinire duyarlıdır. Sefdinir'in *S. aureus*'a ait penisilin bağlayan protein (PBP) 3, 2, 1 ve *E. faecalis*'a ait penisilin bağlayan protein (PBP) 2 ve 3 üzerine diğer sefalosporinlerden daha fazla etkinliği bulunmaktadır. Sefdinir çözünülebilir mediyatörlerle nötrofil stimülasyonu sırasında, nötrofillerden ekstrasellüler ortama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

Sefdinir aerobik gram pozitif mikroorganizmalara etkindir: *Staphylococcus aureus* (beta laktamaz üreten suşlar dahil, metisiline dirençli suşlar hariç), *Staphylococcus pneumoniae* (penisiline duyarlı suşlar), *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis* (yalnızca metisiline duyarlı suşlar), *Streptococcus agalactiae*, *Streptokokların viridans* grubu.

Sefdinir aerobik gram negatif mikroorganizmalara etkindir: *Haemophilus influenzae* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Moraxella catarrhalis* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Citrobacter diversus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Maksimum plazma sefdinir konsantrasyonları, alınmasını takiben 2 ila 4 saatte meydana gelmektedir. Plazma sefdinir konsantrasyonları dozla beraber artar. Sefdinirin tahmini biyoyararlanımı, 300 mg alımından sonra %21, 600 mg alımından sonra %16'dır. 300 mg ve 600 mg sefdinir oral verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

<b>Tablo 1:</b> Sefdinirin yetişkinlere verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri (4)			
<b>Doz</b>	<b>C<sub>maks</sub> (µg/mL)</b>	<b>t<sub>maks</sub> (sa)</b>	<b>EAA (µg-sa/mL)</b>
300mg	1.60 (0.55)	2.9 (0.89)	7.05 (2.17)
600mg	2.87 (1.01)	3.0 (0.66)	11.1 (3.87)

Erişkinlerde yapılan çalışmalara göre, <30µg/mL'ye kadar kreatinin klerensi olan kişilerde doz değişimi gerekmemektedir. Sefdinir, çocuklarda oral yolla alımı takiben yaklaşık 2 saat gibi hızlı bir şekilde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Hafif yağlı yemeklerle birlikte alındığında sefdinirin C<sub>maks</sub>'ı ve EAA'sı sırasıyla %16 ve %10 oranında azalmaktadır. Bu düşüşler, klinik olarak anlamlı değildir; dolayısıyla sefdinir yemeklerle birlikte alınabilir.

#### Dağılım:

Sefdinir'in erişkinlerdeki ortalama dağılım hacmi (Vd) 0.35L/kg (±0.29)'dir. Pediyatrik popülasyonda (6 ay-12 yaş) sefdinir'in dağılım hacmi 0.67L/kg (±0.38)'dir.

Sefdinir, erişkinlerde ve çocuklarda %60 ila %70 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Bağlanma, konsantrasyondan bağımsızdır.

*Deri vezikülü:*

Yetişkin bireylerde 300 mg ve 600 mg sefdinir alınımı takiben 4 ila 5. saatlerde medyan maksimal vezikül sıvı konsantrasyonu sırasıyla 0.65 (0.33 ile 1.1) ve 1.1 mcg/mL (0.49 ile 1.9)'dir.

*Bademcik dokusu:*

Elektif tonsilektomiye giren yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alınımı takiben 4. saatinde medyan bademcik doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0.25 (0.22 ile 0.46) ve 0.36 mcg/mL (0.22 ile 0.80) ve ortalama sinüs doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %24'ne ( $\pm 8$ ) eş değerd.

*Sinüs dokusu:*

Elektif maksiler ve etmoid sinus cerrahisi olan yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımını takiben 4. saatinde medyan sinüs doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla <0.12 (<0.12 ile 0.46) ve <0.21 (0.12 ila 2.0) mcg/mL'dir. Ortalama bademcik doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %16'sına ( $\pm 20$ ) eş değerd.

*Akciğer dokusu:*

Tanı bronskopiye giren yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alınımından 4. saat sonra medyan bronşiyal mukoza sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0.78 (<0.06 ile 1.33) ve 1.14 (<0.06 ile 1.92) mcg/mL ve plazma konsantrasyonları %31( $\pm 18$ )'dir Respektif medyan epitelyum katman sıvı konsantrasyonları ise sırasıyla 0,29 (<0.3 ila 4.73) ve 0.49 (<0.3 ila 0.59) ve plazma konsantrasyonunu %35 ( $\pm 83$ )'dir.

*SSS:*

Sefdinir'in serebrospinal sıvıya nüfuz ettiğine dair veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon ve Eliminasyon:

Sefdinir, etkin bir şekilde metabolize edilmez. Aktivite primer olarak ana ilaçtan kaynaklanır. Sefdinir, ortalama 1.7 ( $\pm 0.6$  sa)'lik  $t_{1/2}$  ile primer olarak renal yolla değişmeden atılır. Normal renal fonksiyonlu sağlıklı kişilerde, renal klerens 2.0 ( $\pm 1.0$ ) mL/ dk/ kg'dır. 300 ve 600mg'lık dozların alınımı takiben belirgin oral klerens 11.6 ( $\pm 6.0$ ) ve 15.5 ( $\pm 5.4$ ) mL/ dk / kg'dır.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sefdinir'in farmakokinetikleri, insanlarda 200-400 mg arası oral dozlarda doğrusal ve dozdan bağımsız olarak karakterizedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek Yetmezliği:

Çeşitli seviyelerde böbrek fonksiyonu olan 21 kişiyle yapılan bir çalışmada, sefdinirin oral ve renal klerensindeki belirgin düşüşler yaklaşık olarak kreatinin klerensindeki ( $KL_{KR}$ ) düşümlere orantılıdır. Normal Böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonu yüksek ve uzun süre kalmaktadır.  $KL_{KR}$  30 ve 60 mL/dak olan kişilerin  $C_{maks}$  ve  $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar.  $KL_{KR} < 30$  mL/dak olan kişilerin  $C_{maks}$ 'ı ~ 2 kat,  $t_{1/2}$  'si ~ 5 kat ve EAA ise 6 kat artar. Belirgin ciddi renal bozukluğu olan (kreatin klerensi  $< 30$  mL/dak ) hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir.

#### Hemodiyaliz:

Hemodiyalize giren 8 yetişkin hastanın sefdinir farmakokinetik verilerine göre diyalizin sefdinir'in vücuttan %63 oranında attığı ve görünen eliminasyonun  $t_{1/2}$ 'si 16 saatten 3.2 saat'e azalttığı bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

#### Karaciğer yetmezliği:

Sefdinir çoğunlukla böbreklerden elimine edildiğinden ve etkin bir şekilde metabolize olmadığından sefdinir'in farmakokinetik çalışmaları karaciğer yetmezliği olan hastalarda yürütülmemiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### Pediyatrik popülasyon:

6 ay-12 yaş arası çocuklara tek doz 7- ve 14 mg/kg sefdinir oral süspansiyon verildiğinde elde edilen farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Çocuklara oral süspansiyon halinde verilen sefdinirin ortalama farmakokinetik değerleri ( $\pm$ SS)

<b>Doz</b>	<b><math>C_{maks}</math> (<math>\mu</math>g/mL)</b>	<b><math>t_{maks}</math> (sa)</b>	<b>EAA (<math>\mu</math>g • sa/mL)</b>
7 mg/kg	2.30 (0.65)	2.2 (0.6)	8.31 (2.50)
14 mg/kg	3.86 (0.62)	1.8 (0.4)	13.4 (2.64)

### Geriyatrik hastalarda:

Yaşın, sefdinir'in farmakokinetiği üzerine etkisi 19- 91 yaş aralığında olan 32 kişide tek doz 300 mg sefdinir alımından sonra incelenmiştir. Sefdinir'e sistematik maruz kalan yaşlı bireylerde (N=16)  $C_{maks}$  %44 ve EAA %86 oranında artmıştır. Bu artış sefdinir'in klerensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Görünen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görünen eliminasyon  $t_{1/2}$ 'de fark edilebilir değişim gözlenmemiştir (yaşlılarda  $2.2 \pm 0.6$  saat'e karşın gençlerde  $1.8 \pm 0.4$  saat). Sefdinir klerensi'nin yaştan daha ziyade böbrek fonksiyonlardaki değişimle öncelikli olarak ilişkili olduğu görüldüğünden, şiddetli renal bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

### Cinsiyet ve ırk:

Klinik farmakokinetik meta analizinin sonuçları (N=217), cinsiyetin ve ırk'ın sefdinir'in farmakokinetiği üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Karboksimetil Selüloz Kalsiyum (CMC Ca)

Kolloidal Silikon Dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Eritrosin –FD&C red 3(E127)

Parlak Mavi FCF-FD&C Blue 1(E133)

Titanyum Dioksit(E171)

Jelatin

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği**

20 kapsül Alü/ Alü blister'de ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

#### **6.6. Beşeri 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**

Salutis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm 2/12

Zeytinburnu/İSTANBUL

Tel: 0 212 481 83 05

Fax: 0 212 481 83 05

e-mail: [info@salutisilac.com.tr](mailto:info@salutisilac.com.tr)

#### **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

229/62

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 15.02.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-