

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FULLCEF 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sefdinir 600 mg

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya yağı) (E322) 0,35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, oblong, bir yüzü çentikli bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FULLCEF aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Toplum kaynaklı pnömoni: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar
- Akut maksiller sinüzit: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar

- Farenjit/Tonsillit: *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar. *Streptococcus pyogenes*'in orofarinksten eradikasyonunda etkili olmakla birlikte, sefdinirin, *Streptococcus pyogenes*'e bağlı farenjit/tonsilliti izleyen romatizmal ateşten korunmada etkili olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Sadece intramuskuler penisilin romatizmal ateş korunmasında etkilidir.
- Komplike olmamış deri enfeksiyonları: *Staphylococcus aureus* (beta laktamaz üreten suşlar dahil) ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 13 yaş ve üstü çocuklarda tavsiye edilen doz ve tedavi süreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tüm enfeksiyonlarda toplam günlük doz 600 mg' dır.

Günde tek doz 10 gün kullanım, BID kullanım kadar etkilidir.

Pnömoni veya deri enfeksiyonlarında günde iki kez uygulanmalıdır.

Enfeksiyon türü	Doz	Tedavi süresi
Toplum kökenli pnömoni	12 saat ara ile 300 mg (1/2 film kaplı tablet)	10 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmeleri	12 saat ara ile 300 mg (1/2 film kaplı tablet) veya 24 saatte 600 mg (1 film kaplı tablet)	5-10 gün 10 gün
Akut maksiller sinüzit	12 saat ara ile 300 mg (1/2 film kaplı tablet) veya 24 saatte 600 mg (1 film kaplı tablet)	10 gün 10 gün
Farenjit/Tonsillit	12 saat ara ile 300 mg (1/2 film kaplı tablet) veya 24 saatte 600 mg (1 film kaplı tablet)	5-10 gün 10 gün
Komplike olmamış deri enfeksiyonları	12 saat ara ile 300 mg (1/2 film kaplı tablet)	10 gün

Uygulama şekli:

Sadece oral yoldan kullanım içindir. FULLCEF 1 bardak (150 mL) su ile içilmelidir.

FULLCEF yemeklerden önce ya da sonra kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda veya hemodiyaliz hastalarında dozun tekrar ayarlanması gerekmektedir.

Kreatinin klerensi < 30 mL/dk olan erişkin hastalarda sefdinir dozu günde bir defa 300 mg olarak verilmelidir.

Aşağıdaki formül yetişkin hastalarda kreatinin klerensini ölçmek için kullanılabilir. Hesaplamaların geçerli olabilmesi için serum kreatinin seviyeleri böbrek fonksiyonun kararlı durumunu yansıtmalıdır.

Erkek hastalarda;

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

Kadın hastalarda yukarıdaki formüle göre bulunan değer 0,85 ile çarpılmalıdır.

Hemodiyaliz uygulaması sefdinirin vücuttan uzaklaştırılmasına neden olur. Kronik olarak hemodiyaliz yapılan hastalarda tavsiye edilen sefdinir başlangıç dozu gün aşırı 300 mg veya 7 mg/kg'dır. Her hemodiyaliz sonrasında 300 mg (veya 7 mg/kg) uygulanmalıdır. İzleyen dozlar gün aşırı 300 mg (veya 7 mg/kg) olmalıdır (bkz. bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler/Hastalardaki karakteristik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

Sefdinir ağırlıklı olarak renal yoldan elimine edildiği ve gözle görülür biçimde metabolize edilmediği için, hepatik bozukluğu olan hastalarda çalışmalar yürütülmemiştir. Bu popülasyonda doz ayarlaması yapılması gerektiği düşünülmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

6 ayın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda uygun olan doz ve farmasötik dozaj şekillerinin kullanılması önerilir. Vücut ağırlığı 43 kg ve üzerinde olan veya 12 yaşından büyük çocuklar en yüksek günlük doz olan 600 mg'ı (1 film kaplı tableti) alabilirler.

Geriyatrik popülasyon:

Sefdinir klerensinin yaş ile olan ilgisinden daha çok böbrek fonksiyonu ile ilgisinin olduğu gösterildiğinden böbrek bozukluğu olmayan yaşlılarda doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Sefdinir, sefalosporin grubu ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

FULLCEF soya yağı (lesitin) ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sefdinir ile tedaviye başlamadan önce, hastanın sefdinir, diğer sefalosporinler, penisilinler veya diğer ilaçlara aşırı duyarlılığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer sefdinir, penisiline duyarlı hastalara verilecekse penisilin alerjisi olan hastaların % 10'unda çapraz-aşırı duyarlılık olabileceğinden mutlaka dikkatli olunmalıdır. Eğer sefdinire karşı alerjik reaksiyon oluşursa, ilaç tedavisi kesilmelidir. Ciddi akut aşırı duyarlılık reaksiyonları adrenalin, intravenöz sıvı uygulaması, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedaviyi, oksijen verilmesini ve hava yollarının açık tutulmasını gerektirebilir.

Sefdinir de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımıyla *Clostridium difficile*'ye bağlı diyare (CDAD) rapor edilmiştir ve şiddeti, hafif diyare ile fatal kolit aralığında olabilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi, normal kolon florasını değiştirerek *C. difficile*'nin aşırı çoğalmasına yol açar.

C. difficile A ve B toksinlerini üreterek CDAD gelişimine katkıda bulunur. Hipertoksin üreten *C. difficile* suşları morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyel tedaviye karşı dirençli olabilir ve hastaya kolektomi yapılmasını gerektirebilir. Antibiyotik kullanımını takiben diyare gelişen tüm hastalarda CDAD göz önünde bulundurulmalıdır. Antibakteriyel ajanların uygulanmasının ardından iki ay içerisinde CDAD meydana gelebileceğinden, hastanın medikal öyküsü dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

CDAD teşhisi kesin olarak koyulmuşsa ya da CDAD'den şüpheleniliyorsa, kullanılmakta olan ve doğrudan *C. difficile*'ye karşı etkili olmayan antibiyotik kullanımının durdurulması gerekebilir. Uygun sıvı ve elektrolit tedavisi, protein takviyesi, *C. difficile* için antibiyotik tedavisi ve klinik olarak uygun olduğunda cerrahi değerlendirme yapılmalıdır.

Varlığı kanıtlanmış veya kuvvetle şüphelenilen bakteriyel enfeksiyon veya profilaktik endikasyon olmadığı durumlarda sefdinir reçetelenmesinin, hastaya yarar sağlaması olası değildir ve aynı zamanda bu durum ilaca dirençli bakteri gelişim riskini artırır.

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

Diğer geniş spektrumlu antibiyotikler gibi sefdinir, kolit öyküsü olan kişilere uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) sefdinir için doz ayarlaması yapılmalıdır. (bkz bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiasitler (alüminyum veya magnezyum içerenler):

Sefdinir 300 mg tablet antiasitlerle beraber alındığında absorpsiyon hızı (C_{maks}) ve miktarı (EAA) yaklaşık % 40 azalmaktadır. C_{maks} 'a erişme zamanı da 1 saat uzamaktadır. Eğer antiasit sefdinirden 2 saat önce veya sonra uygulanırsa sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin etkisi bulunmamaktadır. Eğer antiasitler sefdinir tedavisi sırasında alınacaksa; sefdinir antiasitlerin alınmasından en az 2 saat önce ya da sonra alınmalıdır.

Probenesid:

Diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, probenesid sefdinirin böbrekten atılımını inhibe ederek EAA'nın yaklaşık ikiye katlanmasına, sefdinir plazma doruk konsantrasyonunun % 54 artmasına ve $t_{1/2}$ eliminasyonunun % 50 uzamasına neden olur.

Demir içeren preparatlar ve yiyecekler:

60 mg elementer demir ($FeSO_4$ gibi) içeren terapötik preparatlar veya 10 mg elementer demir ile güçlendirilmiş vitaminler sefdinirin absorpsiyonunu sırasıyla % 80 ve % 31 azaltır. Eğer demir içeren preparatlar sefdinir tedavisi sırasında alınacaksa; sefdinir bu preparatların alınmasından en az 2 saat önce ya da sonra alınmalıdır.

Sefdinir tedavisi alan hastalarda gaitanın kırmızımsı renkte olabileceği bildirilmektedir. Pek çok olguda, hastalar aynı zamanda demir içeren preparatlar almaktadır. Kırmızı renk, gastrointestinal kanaldaki demir ile sefdinir veya sefdinir yıkım ürünleri arasında emilemeyen yapıların oluşumuna bağlıdır.

Laboratuvar etkileşimleri:

Nitroprussid kullanılarak idrarda keton araştırması yapılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar alınırken, nitroferrisiyanid kullanılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar alınmamaktadır. Sefdinir tedavisi sırasında, Benedict solüsyonu veya Fehling solüsyonu kullanılarak yapılan idrarda glukoz ölçümü yanlış pozitif reaksiyonlara neden olabilir. Enzimatik glukoz oksidaz enzimine dayalı testlerin kullanımı önerilir.

Sefalosporinler genellikle direkt Coombs testini pozitif yönde indükler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FULLCEF'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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.

Bununla beraber hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma olmadığından gerekli olmadıkça hamilelikte kullanımı tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Maksimum günlük doz olan 600 mg uygulamayı takiben, anne sütünde sefdinir saptanmamıştır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda 1.000 mg/kg/gün (insan terapötik dozunun 70 katı) sefdinir kullanımı üreme yeteneği ve fertiliteyi etkilememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi olduğu bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Oral yoldan sefdinir (erişkin hastalar) uygulanarak yapılan klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Ortaya çıkan istenmeyen etkiler ile sefdinir arasındaki ilişki araştırmacılar tarafından “olabilir”, “büyük olasılıkla” ve “açıkça” ilintili olarak değerlendirilmiştir.

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Vajinal moniliyazis, vajinit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Dışkılama değişiklikleri, dispepsi, barsaklarda gaz, kusma, konstipasyon, ağız kuruması

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, moniliyazis

Ürogenital sistem ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Anoreksi, asteni, uykusuzluk, aşırı uyku

Araştırmalar

Oral yoldan sefdinir uygulaması ile yapılan klinik çalışmalarda (sefdinir tedavisi ile olan ilişkisine bakılmaksızın) klinik olarak anlam taşıyabilen laboratuvar değişiklikleri şunlardır;

Yaygın: İdrarda lökosit sayısında artma, idrardaki protein seviyesinde artma, gama glutamil transferaz seviyesinde artma, lenfosit sayısında artma veya azalma, mikrohematüri

Yaygın olmayan: Glukoz seviyesinde artma, idrarda glukoz artışı, lökositlerde artma veya azalma, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artma, eozinofil sayısında artma, idrar yoğunluğunda artma veya azalma, bikarbonat seviyesinde azalma, fosfor seviyesinde artma veya azalma, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artma, alkalen fosfataz seviyesinde artma, kan üre azotu (BUN) seviyesinde artma, hemoglobinde azalma, polimorfonükleer nötrofillerde artma veya azalma, bilirubin seviyesinde artma, laktat dehidrogenazda artma, trombosit sayısında artma, potasyum düzeyinde artma, idrar pH'sında artma.

Pazarlama sonrası dönemde görülen istenmeyen etkiler

Aşağıda sefdinir kullanımı ile ilişkisi sorgulanmadan sefdinir tedavisi sırasında karşılaşılan istenmeyen etkiler ve laboratuvar test değişiklikleri sunulmuştur:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP), hemolitik anemi, kanamaya eğilim, pıhtılaşma bozuklukları, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: çok, bazen fatal olabilen anafilaksi, fasiyal ve laringeal ödem, boğulma hissi, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Bilinç kaybı

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Konjunktivit

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kalp yetmezliği, göğüs ağrısı, miyokart infarktüsü

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon, alerjik vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstisyel pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Stomatit, akut enterokolit, kanlı diyare, hemorajik kolit, meleno, psödomembranoz kolit, üst gastrointestinal sistem kanaması, peptik ülser, ileus

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Akut hepatit, kolestaz, fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ekfoliyatif dermatit, eritema multiform, eritema nodozum

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: İstemsiz hareketler, rabdomyoliz

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, nefropati

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ateş

Araştırmalar

Bilinmiyor: Pansitopeni, granülositopeni, lökopeni, trombositopeni, amilazda artış

Diğer

Bilinmiyor: Olası sefdinir-diklofenak etkileşimi

Sefalosporin grubu ilaçlar ile görülen istenmeyen etkiler

Aşağıda sefalosporin grubu antibiyotiklerin geneli için ifade edilen istenmeyen etkiler ve laboratuvar test değişiklikleri sunulmaktadır:

Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiform, toksik epidermal nekroliz, böbrek fonksiyon bozukluğu, toksik nefropati, kolestaz dahil karaciğer

fonksiyon bozukluğu, aplastik anemi, hemolitik anemi, hemoraji, idrarda glukoz testinde yanlış pozitif sonuç, nötropeni, pansitopeni ve agranülositoz. Psödomembranöz kolit semptomları tedavi süresinde veya sonrasında ortaya çıkabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda sefdinirin doz aşımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Kemirgenlerdeki akut toksisite çalışmalarında, oral yoldan tek doz 5600 mg/kg uygulama advers etkiye neden olmamıştır.

Diğer beta-laktam antibiyotiklerin aşırı dozda kullanılmaları ile ortaya çıkan toksik belirti ve bulgular bulantı, kusma, epigastrik ağrı, diyare ve konvülsiyonlardır.

Sefdinir hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanılan antibakteriyeller/3. kuşak sefalosporinler

ATC Kodu: J01DD15

FULLCEF, etkin madde olarak geniş spektrumlu semisentetik bir sefalosporin olan sefdinir içermektedir. Üçüncü kuşak bir sefalosporin olan sefdinir bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Penisilinler ve bazı sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalar sefdinire duyarlıdır. Sefdinirin *S. aureus*'a ait penisilin bağlayan protein (PBP) 3,2,1 ve *E. faecalis*'e ait penisilin bağlayan protein (PBP) 2 ve 3 üzerine diğer sefalosporinlerden daha fazla ilgisi bulunmaktadır. Sefdinir çözünebilir mediyatörler ile nötrofil uyarılması sırasında, nötrofillerden ekstrasellüler ortama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

Sefdinir yaygın olarak görülen 13 farklı beta laktamaz enzimince hidrolize karşı stabildir. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları (farenjit, sinüzit, tonsilit, akut orta kulak iltihabı, akut bronşit, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmeleri, toplum kökenli pnömoni) ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olan yetişkin ve çocuk hastalarda penisilin V ve sefaklor, sefprozil, sefaleksim dahil diğer sefalosporinler ve hatta beta laktam/beta laktamaz inhibitörü olan amoksisilin/klavulanik asit ile karşılaştırmalı klinik çalışmalarda sefdinir oldukça etkin bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda 10 gün boyunca günde bir kez 600 mg dozda sefdinir kullanılması günde iki kez 300 mg dozda kullanılmasıyla aynıdır.

Mikrobiyoloji:

Sefdinirin aşağıdaki mikroorganizmalar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir:

– Aerobik Gram-Pozitif Mikroorganizmalar:

Staphylococcus aureus (beta-laktamaz üreten suşlar dahil, metisiline dirençli suşlar hariç)

Streptococcus pneumoniae (yalnızca penisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus pyogenes

Staphylococcus epidermidis (yalnızca metisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus agalactiae

Streptokokların viridans grubu

– Aerobik Gram-Negatif Mikroorganizmalar:

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

Emilim:

Sefdinir kapsül veya süspansiyon şeklinde oral olarak uygulandıktan 2-4 saat sonra plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşır. Sefdinirin tahmin edilen mutlak biyoyaralanımı % 25'tir. Sefdinir yemeklerden önce ya da sonra alınabilir.

Sefdinir süspansiyonun 6 ay-12 yaş çocuklara tek doz uygulamasından sonra elde edilen ortalama sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Doz	C _{maks} (mikrogram/mL)	t _{maks} (sa)	EAA (mikrog. sa/mL)
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)
300 mg	1.60 (0.55)	2.9 (0.89)	7.05 (2.17)
600 mg	2.87 (1.01)	3.0 (0.66)	11.1 (3.87)

Çoklu doz uygulaması; böbrek fonksiyonu normal olanlarda günde tek doz veya iki kez uygulama ile sefdinir plazmada birikmez.

Besin etkisi:

Sefdinir kapsüller çok yağlı yemeklerle birlikte verildiğinde C_{maks} ve EAA sırasıyla %16 ve %10 azalmıştır. Yetişkinlere sefdinirin 250 mg/5 mL oral süspansiyonu yağlı yemeklerle birlikte verildiğinde C_{maks} ve EAA sırasıyla %44 ve %33 azalmıştır. Bu azalmaların büyüklüğü klinik olarak anlamlı değildir çünkü oral süspansiyonun pediyatrik hastalarda yapılan güvenilirlik ve etkinlik çalışmaları besin alımına bakılmadan yürütülmüştür. Bu nedenle, sefdinir yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Dağılım:

Sefdinir için ortalama dağılım hacmi erişkinlerde 0.35 L/kg (± 0.29), çocuklarda (6 ay-12 yaş) 0.67 L/kg (± 0.38) olarak saptanmıştır. Sefdinir hem yetişkinlerde hem de çocuklarda plazma proteinlerine % 60 ile % 70 oranında bağlanır. Bağlanma oranları konsantrasyondan bağımsızdır.

• *Deri vezikülü:* Yetişkinlere 300 ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 ila 5 saat sonra, deri vezikülündeki medyan (aralık) maksimal sefdinir konsantrasyonu sırası ile 0.65 (0.33-1.1) ve 1.1 (0.49-1.9) mikrog/mL olarak saptanmıştır. Ortalama vezikül C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri karşılık gelen plazma değerlerinin % 48 (± 13) ve % 91 (± 18)'i olarak saptanmıştır.

• *Tonsil dokusu:* Elektif tonsillektomi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 saat sonra tonsil dokusundaki medyan sefdinir konsantrasyonları 0.25 (0.22-0.46) ve 0.36 (0.22-0.80) mikrog/g olarak saptanmıştır. Ortalama tonsil doku konsantrasyonları karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 24'ü (± 8) olarak saptanmıştır.

• *Sinüs dokusu:* Elektif maksiller ve etmoid sinüs cerrahisi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 saat sonra sinüs dokusundaki medyan sefdinir konsantrasyonları < 0.12 ($< 0.12-0.46$) ve 0.21 ($< 0.12-2.0$) mikrog/g olarak saptanmıştır. Ortalama sinüs doku konsantrasyonları karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 16'sı (± 20) olarak saptanmıştır.

• *Akciğer dokusu:* Diagnostik bronkoskopi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 saat sonra bronş mukozasındaki medyan sefdinir konsantrasyonları 0.78 ($< 0.06-1.33$) ve 1.14 ($< 0.06-1.92$) mikrog/mL olarak saptanmış ve karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 31'i (± 18) olduğu saptanmıştır. Medyan

epitelyal sıvı konsantrasyonları 0.29 (< 0.3-4.73) ve 0.49 (< 0.3- 0.59) mikrog/mL olarak saptanmış ve karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 35'i (±83) olarak saptanmıştır.

• *Orta kulak sıvısı:* Akut bakteriyel otitis mediası olan 14 pediyatrik hastaya tek dozda 7 mg/kg ve 14 mg/kg sefdinir uygulamasından 3 saat sonra orta kulak sıvısındaki medyan konsantrasyonlar sırası ile 0.21 (< 0.09-0.94) ve 0.72 (0.14-1.42) mikrog/mL'dir. Ortalama orta kulak sıvı konsantrasyonları karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 15'i (±15) olarak saptanmıştır.

• *Beyin omurilik sıvısı:* Sefdinirin serebrospinal sıvıya geçişi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Sefdinir kayda değer oranda metabolize olmaz. Aktivitesi temel olarak ana ilaca bağlıdır. Sefdinir temel olarak böbrekler yolu ile atılır ve ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 1.7 (±0.6) saattir.

Eliminasyon:

Normal böbrek fonksiyonlarına sahip sağlıklı yetişkinlerde 300 ve 600 mg doz alımından sonra renal klerens 2.0 (±1.0) mL/dk/kg ve oral klerens sırasıyla 11.6 (±6.0) ve 15.5 (±5.4) mL/dk/kg'dır. 300 ve 600 mg dozdan sonra idrar ile değişmeden atılan miktar sırasıyla % 18.4 (±6.4) ve % 11.6 (±4.6)'dır. Sefdinirin klerensi renal bozukluğu olan hastalarda azalmıştır.

Eliminasyonun ağırlıklı olarak renal atılım ile olması sebebiyle, hemodiyaliz uygulanan veya önemli derecede renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozun ayarlanması gereklidir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Plazma sefdinir konsantrasyonları dozla beraber artmaktadır. Ancak bu artışlar 300 mg (7 mg/kg) – 600 mg (14 mg/kg) doz aralığında doğrusallığa göre daha düşüktür.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği olanlar:

Sefdinir farmakokinetikleri, farklı derecelerde renal fonksiyon bozukluğu olan 21 yetişkin kişide araştırılmıştır. Sefdinirin eliminasyon oranındaki, görünür oral klerensindeki (CL/F) ve renal klirensindeki azalmalar, kreatin klirensindeki (CL_{cr}) azalmalar ile yaklaşık olarak orantılıdır. Sonuç olarak, plazma sefdinir konsantrasyonları renal bozukluğu olmayanlara kıyasla renal bozukluğu olan kişilerde daha yüksektir ve plazmada daha uzun süre kalmıştır. CL_{cr} 'si 30 ve 60 mL/dak. arasında olan kişilerde, C_{maks} ve $t_{1/2}$ yaklaşık olarak 2 kat ve EAA

yaklaşık olarak 3 kat artmıştır. $CL_{cr} < 30$ mL/dak. olan kişilerde, C_{maks} yaklaşık olarak 2 kat, $t_{1/2}$ yaklaşık olarak 5 kat ve EAA yaklaşık olarak 6 kat artmıştır. Önemli derecede renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması tavsiye edilir.

Hemodiyaliz uygulananlar:

Sefdinir farmakokinetikleri hemodiyaliz uygulanan 8 yetişkin hastada değerlendirilmiştir. Diyaliz (4 saat süresince) sefdinirin %63'ünü vücuttan uzaklaştırmıştır ve görünür eliminasyon $t_{1/2}$ 'yi 16 (± 3.5) saatten 3.2 (± 1.2) saate düşürmüştür. Bu nedenle hemodiyaliz uygulanan hastalarda doz ayarlaması tavsiye edilir.

Karaciğer hastalığı:

Sefdinir ağırlıklı olarak renal yoldan elimine edildiği ve gözle görülür biçimde metabolize edilmediği için, hepatic bozukluğu olan hastalarda çalışmalar yürütülmemiştir. Bu popülasyonda doz ayarlaması yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Geriatrik hastalar:

Sefdinirin farmakokinetikleri üzerine yaşın etkisi, 19-91 yaşları arasındaki 32 kişide tek doz 300 mg sefdinir dozunun uygulanmasının ardından değerlendirilmiştir. Sefdinirin sistemik maruziyeti yaşlı kişilerde ($N = 16$), C_{maks} %44 ve EAA %86 oranında olmak üzere önemli derecede artmıştır. Bu artış, sefdinirin klerensindeki azalmalar nedeniyledir. Aynı zamanda sefdinirin görünür dağılım hacmi de azalmıştır, bu nedenle görünür eliminasyon $t_{1/2}$ 'de fark edilir değişimler olmamıştır (yaşlı: 2.2 ± 0.6 saate karşı genç: 1.8 ± 0.4 saat). Sefdinirin klerensi yaşa kıyasla öncelikle renal fonksiyonlardaki değişiklikler ile ilişkilidir, yaşlı hastaların önemli derecede renal fonksiyon bozuklukları (kreatinin klirensi < 30 mL/dak.) yoksa doz ayarlaması yapılması gerekmez.

Cinsiyet ve ırk:

Klinik farmakokinetiklerin meta-analiz sonuçları ($N = 217$) cinsiyet ve ırkın sefdinirin farmakokinetikleri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sefdinirin sıçanlarda oral olarak 1.000 mg/kg/gün (mg/kg/gün hesabına göre insan dozunun 70 katı, mg/m²/gün hesabına göre 11 katı) veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (mg/kg/gün hesabına göre insan dozunun 0.7 katı, mg/m²/gün hesabına göre 23 katı) doza kadar uygulanması teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda maksimum tolere edilen 10 mg/kg/gün

dozunda maternal toksisite (kilo alımında azalma) gözlenmiş, ancak yavrularında yan etki gözlenmemiştir. Kilo alımında azalma, sıçan fötüslerinde ≥ 100 mg/kg/gün dozunda ve yavrularında ≥ 32 mg/kg/gün dozunda saptanmıştır. Maternal üreme parametrelerinde veya yavrunun sağkalımında, gelişiminde, davranışsal veya üreme fonksiyonlarında bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 102)

Karboksi metil selüloz- kalsiyum

P.V.P.K-25

Aerosil 200

Magnezyum stearat

Opadry içeriği

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit (E171)
- Talk
- Makrogol/PEG
- Lesitin (soya) (E322)

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

PVC-PVDC alüminyum folyo 10 ve 20 film kaplı tablet 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 atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Fax: 0 212 482 24 78

E-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

253/29

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ