

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablette 300 mg Sefdinir ve 125 mg Klavulanik Asit'e eşdeğer miktarda 297,88 mg Potasyum Klavulanat - Avicel (1:1) karışımı bulunmaktadır.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film Kaplı Tablet

Beyaz, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

FULLCEF PLUS aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir.

- Toplum kökenli pnömoni
- Kronik bronşitin akut alevlenmesi
- Akut maksiller sinüzit
- Faranjit/tonsillit
- Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

#### 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 sefdinir dozu 600 mg' dır.

Günde tek doz 600 mg 10 gün kullanım, BID 300 mg kullanım kadar etkilidir.

Pnömoni veya deri enfeksiyonlarında günde iki kez uygulanmalıdır.

| Enfeksiyon türü                      | Sefdinir dozu                                   | FULLCEF PLUS 300/125 mg dozu  | Tedavi süresi      |
|--------------------------------------|---|---|--------------------|
| Toplum kökenli pnömoni               | 12 saat ara ile 300 mg                          | 12 saat ara ile 1 film kaplı tablet                                       | 10 gün             |
| Kronik bronşitin akut alevlenmeleri  | 12 saat ara ile 300 mg veya<br>24 saatte 600mg  | 12 saat ara ile 1 film kaplı tablet veya<br>24 saatte 2 film kaplı tablet | 5-10 gün<br>10 gün |
| Akut maksiller sinüzit               | 12 saat ara ile 300 mg veya<br>24 saatte 600 mg | 12 saat ara ile 1 film kaplı tablet veya<br>24 saatte 2 film kaplı tablet | 10 gün<br>10 gün   |
| Farenjit/Tonsillit                   | 12 saat ara ile 300 mg veya<br>24 saatte 600 mg | 12 saat ara ile 1 film kaplı tablet veya<br>24 saatte 2 film kaplı tablet | 5-10 gün<br>10 gün |
| Komplike olmamış deri enfeksiyonları | 12 saat ara ile 300 mg                          | 12 saat ara ile 1 film kaplı tablet                                       | 10 gün             |

### **Uygulama şekli:**

Ağızdan uygulanır.

FULLCEF PLUS Film Kaplı Tablet bütün olarak yutulmalıdır, emilmemeli veya çiğnenmemelidir. Tabletın mideye ulaşmasına yardımcı olmak için FULLCEF PLUS bir bardak su ile alınmalıdır.

FULLCEF PLUS Film Kaplı Tablet yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi < 30 mL/dk olan erişkin hastalarda sefdinir dozu 300 mg/gün olacak şekilde günde 1 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg film kaplı tablet uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz sefdiniri vücuttan uzaklaştırır. Kronik olarak hemodiyaliz uygulanan hastalarda tavsiye edilen başlangıç sefdinir dozu, gün aşırı 300 mg (1 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg film kaplı tablet)'dir. Her hemodiyaliz uygulaması sonrasında bir film kaplı tablet uygulanmalıdır. İzleyen dozlar gün aşırı bir film kaplı tablet olmalıdır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olanlarda FULLCEF PLUS kullanımına ilişkin yeterli veri olmaması nedeniyle bu hastalarda dikkatli kullanılması önerilir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Yenidoğanlarda ve 6 ayın altındaki çocuklarda sefdinirin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. 6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda uygun olan doz ve farmasötik dozaj şekillerinin kullanılması önerilir. Vücut ağırlığı 43 kg ve üzerindeki veya 12 yaşından büyük çocuklar, maksimum günlük sefdinir dozu olan 600 mg'ı (2 film kaplı tableti) alabilirler.

### **Geriatrik popülasyon:**

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

FULLCEF PLUS, sefdinir, diğer sefalosporinler veya ilacın içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

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

Tek doz kullanımda klavulanatın artmış dozuna bağlı gastrointestinal istenmeyen etkilerde artış olabilir.

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. Sefdinire kaşı alerjik reaksiyon oluştuğunda ilaç tedavisi kesilmelidir. Ciddi akut aşırı duyarlılık reaksiyonu epinefrin, intravenöz sıvı uygulaması, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedaviyi ve oksijen verilmesi ile hava yolu açılması gerekebilir.

FULLCEF PLUS 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 bantları 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 oluştuğu rapor edilen hastanın medikal öyküsü gerekmektedir.

CDİD oluştuğu 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 süperinfeksiyon 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 (kretain klerensi  $<30$  mL/dak) sefdinir'in yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu önerilen dozu takip edilebileceğinden sefdinir'in total günlük dozu azaltılmalıdır.

Sefalosporinler 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.

FULLCEF PLUS'da klavulanik asit varlığı kırmızı hücre membranları ile IgG ve albümine non spesifik bağlanmaya neden olabilir ve yalancı pozitif Coombs testine sebep olur.

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

Birlikte kullanım:

Potansiyel nefrotoksik maddeler (aminoglikozit antibiyotikler, kolistin, polimiksin B, viomisin gibi) ve güçlü etkili diüretikler (etakrinik asit, furosemid gibi) böbrek fonksiyon bozukluklarında artışa yol açar.

Antasidler:

300 mg Sefdinir'in alüminyum veya magnezyum içeren antasidlerle birlikte kullanımı ile  $C_{maks}$  ve absorpsiyon oranı yaklaşık % 40 oranında azalır.  $C_{maks}$ 'ına ulaşma süresi 1 saattir. Sefdinir alımından 2 saat öncesinde veya sonrasında antasid alınmışsa 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'yı iki katına çıkartır, doruk plazma sefdinir seviyeleri %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 prbenesid'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 feçesleri 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.

Laboratuvar etkileşimleri:

Nitroprussid kullanılarak idrarda keton araştırması yapılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar çıkabilirken, nitroferrisiyanid kullanılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar çıkmamaktadır.

Sefdinir tedavisi, Benedict solüsyonu veya Fehling solüsyonu kullanılarak yapılan idrarda glukoz ölçümü yanlış pozitif reaksiyonlara neden olabilir. Enzimatik glukoz oksidaz enzimine dayalı glukoz testlerin kullanılması önerilir.

Sefalosporinler genellikle pozitif direkt Coombs testini indükler.

#### **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 kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Sefdinir 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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

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

## **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**

FULLCEF PLUS'ın araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Sefdinir'in güvenlik profili 3841 yetişkin ve adolesan hastalarla yapılan klinik çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. Görölen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve sınırlıdır. Kalıcı kısıtlamalar ve ölümler sefdinir'e bağlanmamaktadır.

Yetişkinlerde ve adolesanlarda en sık raporlanan istenmeyen etki diyare, vajinal moniliyazis, bulantı, başağrısı, abdominal ağrı ve vajinittir.

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).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Moniliyaz

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, uyku hali, baş dönmesi

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı, mide bulantısı, diyare

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

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

Yaygın olmayan: Cilt döküntüsü, kaşıntı

### **Gebelik, puperiyum durumları ve perinatal hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Lökore (kadınlarda)

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

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağız kuruluğu, iştah azalması

### **Araştırmalar**

Amerika'da 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, eksfoliatif dermatit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestazis, 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, ezonofilik pnömoni, idiyopatik interstiyel pnömoni, ateş, akut renal yetmezlik,

nöropati, 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.

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**

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  $\beta$ -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: J01DD

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.

Klavulanik asit, yapısal olarak pensilinlerle bağlantılı bir beta laktamdır. Bazlı beta laktamaz enzimleri inaktive ettiği için sefdinirin inaktivasyonunu önler. Tek başına klavulanik asit klinik açıdan yararlı bir antibakteriyel etki göstermez.



Klavulanik asit, sefolosporin ve penisilinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş spektrumdaki beta-laktamaz enzimlerini inaktive etmektedir. Klavulanik asit özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak kromozomal aracılı tip 1 beta-laktamazlara karşı etkinliği ise daha düşüktür. Klavulanik asidin FULLCEF PLUS formülasyonundaki varlığı, sefdiniri beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve sefdinirin etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyide içine alacak şekilde genişletir.

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, 300mg alımından sonra %21, 600mg alımından sonra %16'dır. 300 ve 600mg sefdinir oral verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri Tablo 1'de 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,  $<30\mu\text{g/mL}$ 'ye kadar kreatinin klerensi olan kişilerde doz değişimi gerekmemektedir. Sefdinir, çocuklarda oral yolla alımı takiben yaklaşık 2 saat gibi hızlı bir şekilde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Hafif yağlı yemeklerle birlikte alındığında sefdinirin  $C_{\text{maks}}$ 'ı ve EAA'sı sırasıyla %16 ve %10 oranında azalmaktadır. Bu düşüşler, klinik olarak anlamlı değildir; dolayısıyla sefdinir yemeklerle birlikte alınabilir.

Klavulanik asit oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe olur. Klavulanik asit %75 biyoyararlanım oranına sahiptir. Yapılan çalışmalarda klavulanik asidin yemek başlangıcında alınmasının absorpsiyonunu önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır. Yetişkinlerde oral yaldan 125 mg klavulanik asit verilmesinin ardından klavulanik asidin 50-60 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna ( 3-5 mg/l ) eriştiği tespit edilmiştir. Çocuklarda oral yoldan 3,33 mg/kg klavulanik asit verilmesinin ardından klavulanik asidin 30-40 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna (2,5 mg/l) eriştiği tespit edilmiştir.

#### Dağılım:

Sefdinir'in erişkinlerdeki ortalama dağılım hacmi (Vd)  $0.35\text{L/kg}$  ( $\pm 0.29$ )'dir. Pediatrik popülasyonda (6 ay-12 yaş) sefdinir'in dağılım hacmi  $0.67\text{L/kg}$  ( $\pm 0.38$ )'dir.

#### Deri vezikülü:

Yetişkin bireylerde 300 ve 600 mg sefdinir alımını takiben 4 ile 5. saatlerde medyan maksimal vezikül sıvı konsantrasyonun 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 ve 600 mg sefdinir alımını takiben 4. saatte 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 değerdi.

#### Sinüs doku:

Elektif maksiler ve etmoid sinus cerrahisi olan yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alımını takiben 4. saatte 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 değerdi.

#### Akciğer dokusu:

Tanı bronskopiye giren yetişkin hastalarda 300 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(±18)'dir Respektif medyan epitelyum katman sıvı konsantrasyonları ise sırasıyla 0,29 (<0.3 ile 4.73) ve 0.49 (<0.3 ile 0.59) ve plazma konsantrasyonunu %35 (±83)'dir.

#### SSS:

Sefdinir'in sereorospinal sıvıya nüfuz ettiğine dair veri bulunmamaktadır.

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

Klavulanik asit'in proteinlere bağlanma oranı ise %22-30'dur. Klavulanik asit akciğerler, idrar, plöral ve peritoniyal sıvılar içinde dağılırlar.

Klavulanik asidin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

#### Biyotransformasyon:

Sefdinir, etkin bir şekilde metabolize edilmez. Aktivite primer olarak ana ilaçtan kaynaklanır.

Klavulanik asit kapsamlı bir şekilde metabolize edilir, ancak mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Klavulanik asid insanda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asid ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olur.

#### Eliminasyon:

Sefdinir, ortalama 1.7 (±0.6 sa)'lik  $t_{1/2}$  ile primer olarak renal yolla değişmeden atılır. Normal renal fonksiyonlu sağlıklı kişilerde, renal klerens 2.0 (±1.0)mL/dk/kg'dır. 300 ve 600mg'lık doz alımını takiben idrar ile değişmeden atılan miktar sırasıyla %18,4 (±6,4) ve 11.6 (±4,6)'dır.

Klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır. Metabolize olduktan sonra idrar ve dışkı içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Klavulanik asidin eliminasyon yarılanma ömrü 125 mg dozda uygulandığında 55-65 dk, 62,5 mg dozda uygulandığında ise 55-80 dk olarak bulunmuştur. Oral yoldan 125 mg dozda uygulandığında, ilk altı saat içerisinde, idrarda uygulanan klavulanik asit dozunun %30-45'i bulunmuştur.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sefdinir'in farmakokinetikleri, insanlarda 200-400mg arası oral dozlarda lineer 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 (CL<sub>cr</sub>) düşüslere orantılıdır. Normal Böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonu yüksek ve uzun süre kalmaktadır.

CL<sub>cr</sub> 30 ve 60 mL/dak olan kişilerin C<sub>maks</sub> ve t<sub>1/2</sub> 'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar. CL<sub>cr</sub> < 30 mL/dak olan kişilerin C<sub>maks</sub> 'ı ~ 2 kat, t<sub>1/2</sub> '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<sub>1/2</sub> 'si 16 saatten 3.2 saat'e azalttığı bildirilmiştir. Bu popülasyonda 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.

#### Geriatric 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<sub>maks</sub> % 44 ve EAA'% 86 oranında artmıştır. Bu artış Sefdinir'in klerensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Görünen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görünen eliminasyon t<sub>1/2</sub>'de fark edilebilir değişim gözlenmemiştir (yaşlılarda 2.2 ± 0.6 saat'e karşın gençlerde 1.8 ± 0.4 saat). Sefdinir klerensi'nin yaştan daha ziyade böbrek fonksiyonlardaki değişimle öncelikli olarak ilişkili olduğu görüldüğünden, ciddi 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.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sefdinirin karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir. V79 Çin hamsteri akciğer hücrelerinde bakteriyel ters mutasyon analizinde (Ames) veya hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) yerinde nokta mutasyon analizinde mutajenik etkiler görülmemiştir. V79 Çin hamsteri akciğer hücrelerinde in vitro yapısal kromozom aberasyon analizinde veya in vivo fare kemik iliği mikronukleus analizinde klastojenik etkiler gözlenmemiştir. Sıçanlarda 1000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m<sup>2</sup>/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda fertilité ve üreme performansı etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m<sup>2</sup>/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 0.7 katı, mg/m<sup>2</sup>/gün bazında 0.23 katı)'e kadar oral dozlarda sefdinir teratojenik etki göstermemiştir. Tavşanlarda 10 mg/kg/gün maksimum tolere edilebilen dozda dölde yan etki olmaksızın maternal toksisite (kilo alımının azalması) gözlenmiştir. Azalmış vücut ağırlığı sıçan fetüslerinde  $\geq 100$  mg/kg/gün, sıçan dölünde  $\geq 32$  mg/kg/gün dozunda görülmüştür. Maternal üreme parametreleri, döl sağ kalımı, gelişim, davranış veya üreme fonksiyonu üzerinde etki gözlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Mikrokristalin selüloz

Karboksimetilselüloz - kalsiyum

Povidon

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum Stearat

Opadry OY-S-7191 White İçeriği;

Hipromelloz

Titanyum Dioksit (E171)

Propilen Glikol

Etil Selüloz

## 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 Film Kaplı Tablet desikantlı folyo ile kullanma talimatıyla beraber ambalajlanmıştır.

## 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

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

## 8. RUHSAT NUMARASI

229/67

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.02.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

17.07.2014