

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRİXEF 125 mg/5 ml Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Kuru Toz

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 5 mL süspansiyon 125 mg sefdinir içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Her 5 mL'sinde

Sodyum sitrat anhidr 0.92 mg

Sodyum benzoat 8.00 mg

Pudra şekeri 2846.27 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon tozu

Beyazımsı, açık sarı renkte, karakteristik aroma kokulu granüler toz.

Sulandırıldığında kremimsi, açık sarı renkte viskoz süspansiyon oluşturur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PRİXEF aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

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

**Akut bakteriyel rinosinüzit:** *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (betalaktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar.

**Farenjit/tonsilit:** *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar.

**Komplikasyonsuz 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:

Tüm enfeksiyonlar için toplam günlük doz 14 mg/kg'dır.

Günlük maksimum doz 600 mg'dır.

10 gün boyunca günde tek doz uygulama, BID uygulama ile eşit etkinliktedir.

Deri enfeksiyonlarında tek doz uygulama çalışmadığından, PRİXEF bu enfeksiyonda günde iki kez uygulanmalıdır.

6 ay-12 yaş pediyatrik hastalarda önerilen doz ve tedavi süreleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Enfeksiyon türü	Doz	Tedavi süresi
Akut bakteriyel otitis media	7 mg/kg 12 saat ara ile	5-10 gün
	veya 14 mg/kg günde tek doz	10 gün
Akait maksiller sinüzit	7 mg/kg 12 saat ara ile	10 gün
	veya 14 mg/kg günde tek doz	10 gün
Farenjit/tonsilit	7 mg/kg 12 saat ara ile	5-10 gün
	veya 14 mg/kg günde tek doz	10 gün
Komplikasyonsuz deri enfeksiyonları	7 mg/kg 12 saat ara ile	10 gün

PRİXEF'in her 5 mL' sinde 125 mg sefdinir içeren süspansiyon formu için önerilen doz şeması aşağıdaki tabloda sunulmuştur:

Vücut ağırlığı	Önerilen doz şeması (125 mg/5 ml için)
9kg	2.5 ml 12 saat ara ile veya 5 ml günde tek doz
18 kg	5 ml 12 saat ara ile veya 10 ml günde tek doz
27 kg	7.5 ml 12 saat ara ile veya 15 ml günde tek doz
36 kg	10 ml 12 saat ara ile veya 20 ml günde tek doz
≥ 43kg	12 ml 12 saat ara ile veya 24 ml günde tek doz

43 kg ve üzerindeki çocuklar maksimum günlük doz olan 600 mg'ı alabilirler.

Dozun doğru bir şekilde alınabilmesi için şişe ile birlikte verilen ölçü kaşığı kullanılmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

PRİXEF yemeklerden önce ya da sonra kullanılabilir.

Süspansiyonun hazırlanması:

İçerisinde oral süspansiyon için toz bulunan şişe, üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar kaynatılmış soğutulmuş içme suyu koyularak iyice çalkalanır. Homojen bir dağılım için 5 dakika beklenmelidir. Şişe üzerindeki işaret çizgisine kadar su eklenerek tekrar çalkalanır. Sulandırılmış süspansiyon kontrollü oda ısısında 10 gün saklanabilir. Her kullanımdan önce şişe iyice çalkalanmalıdır.

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

**Böbrek yetmezliği:** Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda veya hemodiyaliz hastalarında dozun tekrar ayarlanması gerekmektedir,

Kreatinin klerensi < 30mL/dk olan erişkin hastalarda sefdinir 300 mg/gün olarak uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz uygulaması sefdinirin vücuttan uzaklaştırılmasına neden olur. Kronik olarak hemodiyaliz yapılan hastalarda tavsiye edilen 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:** Sefdinirin büyük bir bölümü metabolize edilmeden böbrekler yoluyla atılır ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek duyulmaz.

**Pediyatrik popülasyon:** 6 ayın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. 6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda pozoloji bölümünde belirtildiği şekilde kullanılmalıdır.

**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. Erişkinler için kapsül formunun kullanılması önerilir.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Sefdinir sefalosporin grubu ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

#### **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 epinefrin, 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 ilaçlarla psödomembranöz kolit gelişimi bildirilmiştir. Bu nedenle antibakteriyel tedavi sonrası gelişen diyare olgularında dikkatli olunmalıdır. Antibakteriyel ilaçlarla tedavi barsağın normal florasını değiştirir. Çalışmalar *Clostridium difficile* tarafından üretilen toksinin antibiyotikle ilişkili kolitin primer sorumlusu olduğunu göstermektedir. Psödomembranöz kolit tanısından sonra uygun tedaviye başlanmalıdır. Orta derecede psödomembranöz kolit vakaları genellikle ilacın kesilmesine yeterli yanıt verirler. Ağır kolitli olgularda sıvı ve elektrolit tedavisi, protein desteği ve *Clostridium difficile*'ye klinik olarak etkili antibakteriyel ilaç ile tedavi gerekmektedir.

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)

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

PRİXF, tatlandırıcı olarak pudra şekeri içerdiğinden, nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

PRİXF, koruyucu olarak sodyum benzoat içerir ancak kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmez.

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

Antiasitler (alüminyum veya magnezyum içerenler):

Sefdinir 300 mg kapsül 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 absorpsiyon zamanını 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 (klinik açıdan değeri olmayan) emilmeyen yapıların gelişimine 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 pozitif direkt Coombs testini 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)**

PRIXEF'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 üreme yeteneği ve fertilite 1.000 mg/kg/gün (insan terapötik dozunun 70 katı) 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 süspansiyon (pediyatrik hastalar) ile 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 olmayan:

Vajinal monilyazis, vajinit

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Lökopeni

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın:

Diyare, kusma, bulantı

Yaygın olmayan:

Abdominal ağrı, dışkılama değişiklikleri, dispepsi

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan:

Aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi

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

Yaygın:

Döküntü

Yaygın olmayan:

Kütanöz monilyazis, makülopapüler döküntü

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Hiperkinezi

#### **Araştırmalar**

Oral süspansiyon (pediyatrik hastalar) ile yapılan klinik çalışmalarda (sefdinir tedavisi ile olan ilişkisine bakılmaksızın) klinik olarak anlam taşıyabilen laboratuvar değişiklikleri şunlardır;

Yaygın:

Lenfosit sayısında artma veya azalma, alkalen fosfataz seviyesinde artma, bikarbonat seviyesinde azalma, eozinofil sayısında artma, laktat dehidrogenazda artma, trombosit sayısında artma, polimorfonükleer lökositlerde artma veya azalma, idrardaki protein seviyesinde artma

Yaygın olmayan:

Fosfor seviyesinde artma veya azalma, idrar pH'sında artma, lökosit sayısında artma veya azalma, kalsiyum seviyesinde azalma, hemoglobinde azalma, idrarda lökosit sayısında artma, monositlerde artma, AST düzeyinde artma, potasyum düzeyinde artma, idrar yoğunluğunda artma veya azalma, hematokritte azalma

### **Pazarlama sonrası 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, hemolitik anemi

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor:

Şok, 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, melena, psödomembranöz 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, rabdomiyoliz

### **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 yan etkiye neden olmamıştır.

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

Sefdinir hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller / 3. kuşak sefalosporinler  
ATC kodu: J01DD15

PRİXF, 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*'a ait penisilin bağlayan protein (PBP) 2 ve 3 üzerine diğer sefalosporinlerden daha fazla ilgisi bulunmaktadır. Sefdinir çözünebilir mediatörlerle nötrofillerin uyarılması sırasında, nötrofillerden ekstrasellüler ortama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

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

### Genel özellikler

Sefdinir kandaki en yüksek yoğunluğunu 1.8 saat boyunca sürdürebilmektedir. Daha sonra kandaki ilaç düzeyi düşse de plazma proteinlerine yüksek oranda (% 70) bağlanması sayesinde bakteriler üzerindeki etki 18-26 saat boyunca devam edebilmektedir. Sefdinir etkisini zamana bağlı değil, doza bağlı gösteren antibiyotikler grubundandır. Bu nedenle günde bir kez yüksek bir kan değerine ulaşması, etkisinin 24 saat sürmesi için yeterlidir.

### Emilim:

Sefdinir oral uygulamadan 2-4 saat sonra plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşır. Sefdinir süspansiyonun tahmin edilen mutlak biyoyararlanımı % 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 değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Doz	C <sub>maks</sub> (mikrogram/mL)	t <sub>maks</sub> (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)

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

### 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 yetişkinde 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 maksimum 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 değerleri karşılık gelen plazma değerlerinin % 48 ( $\pm 13$ ) ve % 91 ( $\pm 18$ )'i olarak saptanmıştır.
- *Tonsil dokusu:* Elektif tonsillektomi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 saat sonra ortalama 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 ( $\pm 8$ )'ü 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 ortalama 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 ( $\pm 20$ ) olarak saptanmıştır.
- *Akciğer dokusu:* Diagnostik bronkoskopi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 saat sonra ortalama sefdinir konsantrasyonları 0.78 (<0.06-1.33) ve 1.14 (<0.06-1.92) mikrog/mL olarak saptanmış karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 31'i ( $\pm 18$ ) olarak saptanmıştır. Ortalama 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 ( $\pm 83$ ) olarak saptanmıştır.
- *Orta kulak sıvısı:* Akut bakteriyel otitis mediası olan pediatrik hastalara tek dozda 7 mg/kg ve 14 mg/kg sefdinir uygulamasından 3 saat sonra orta kulak sıvısındaki ortalama 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 ( $\pm 15$ ) olarak saptanmıştır.
- *Beyin omurilik sıvısı:* Sefdinirin serebrospinal sıvıya geçişi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

#### Biyotransformasyon:

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

### Eliminasyon:

Normal böbrek fonksiyonlarına sahip sağlıklı yetişkinlerde 300 ve 600 mg doz alımından sonra renal klerens 2.0 ( $\pm 1.0$ ) ml/dk/kg ve oral klerens sırasıyla 11.6 ( $\pm 6.0$ ) ve 15.5 ( $\pm 5.4$ ) mL/dk/kg 'dır. 300 ve 600 mg dozdan sonra idrar ile değişmeden atılan miktar sırasıyla % 18.4 ( $\pm 6.4$ ) ve % 11.6 ( $\pm 4.6$ )'dır.

### 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:

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda sefdinir klerensi azalmaktadır. Bu hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonları daha yüksek ve uzun süreli olarak saptanmıştır. Eliminasyonun büyük kısmı böbreklerle olduğundan, böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda veya hemodiyaliz hastalarında dozun tekrar ayarlanması gerekmektedir. Kreatinin klerensi 30 ve 60 mL/dk olan hastalarda  $C_{maks}$  ve  $t_{1/2}$  2 kat, EAA ise 3 kat artmıştır. Kreatinin klerensi < 30 mL/dk olan hastalarda  $C_{maks}$ , 2 kat,  $t_{1/2}$  5 kat, EAA ise 6 kat artmıştır.

#### Hemodiyaliz uygulananlar:

Diyaliz (4 saat süreli) ile vücuttan sefdinirin % 63'ü uzaklaştırılmıştır ve eliminasyon  $t_{1/2}$  16 ( $\pm 3.5$ )'dan 3.2 ( $\pm 1.2$ ) saate düşmüştür.

#### Geriatrik hastalar:

Sefdinir klerensinin yaş ile olan ilgisinden daha çok böbrek fonksiyonu ile ilgisinin olduğu gösterilmiştir.

#### Cinsiyet ve ırk:

Klinik farmakokinetik özelliklerin meta-analiz sonuçları ırk ve cinsiyetin sefdinir farmakokinetiği üzerine anlamlı etkisi 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/m<sup>2</sup>/gün hesabına göre 11 katı) veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (mg/kg/gün hesabına göre insan dozunun 0.7 katı, mg/m<sup>2</sup>/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 fütüslerinde  $\geq 100$  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**

Sodyum sitrat anhidr

Sodyum benzoat

Pudra şekeri

Ksantan zankı

Guar zankı

Sitrik asit anhidr

Çilek aroması

Vanilya aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3.Raf ömrü**

24 ay

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

Açılmamış ürünü 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırılmış ürün: Oda sıcaklığında saklandığında 10 gün boyunca korunabilir.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, 125 mL (100 mL işaretli) ve 75 mL (60 mL işaretli) tip III amber renkli cam şişe, polipropilen beyaz renkli kapak ve 5 mL 'lik ölçü kaşığı ile

#### **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 Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 Kat:1 34303 Küçükçekmece-İstanbul

Tel: 0212 692 92 20

Faks: 0212 697 23 10

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/286

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

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**