

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELUCEF PLUS 125/62,5 mg Saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir saşede 125 mg sefdinir ve 62,5 mg klavulanik aside eşdeğer miktarda 148,92 mg potasyum klavulanat; avicel karışımı bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Sakkaroz (1849,00 mg)

Trisodyum sitrat (41,67 mg)

Sodyum benzoat (E211) (4,17 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Saşe

Sarımtırak renkli toz karışımdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ELUCEF PLUS, yetişkin ve ergenlerde toplum kökenli pnömoninin, kronik bronşitin akut alevlenmelerinde, akut maksiler sinüzit, farenjit/tonsillit, komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

ELUCEF PLUS, 6 ay ve 12 yaş aralığındaki çocuklarda akut bakteriyel otitis media, akut maksiler sinüzit, farenjit/tonsillit, komplike olmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Yetişkinler ve 13 yaşın üzerindeki adolesanlar için önerilen doz ve tedavi süresi aşağıdaki verilmiştir.

Üst solunum yolu enfeksiyonları:

Akut maksiller sinüzit tedavisinde 10 gün boyunca sefdinir dozu 300 mg olacak şekilde 12 saat ara ile günde 2 defa veya sefdinir dozu 600 mg olacak şekilde günde 1 defa sefdinir/klavulanik asit uygulanır.

Farenjit/tonsilit tedavisinde 5-10 gün boyunca sefdinir dozu 300 mg olacak şekilde 12 saat ara ile günde 2 defa veya 10 gün boyunca sefdinir dozu 600 mg olacak şekilde günde 1 defa sefdinir/klavulanik asit uygulanır.

Alt solunum yolu enfeksiyonları:

Kronik bronşitin akut alevlenmesi tedavisinde 5-10 gün boyunca sefdinir dozu 300 mg olacak şekilde 12 saat ara ile günde 2 defa veya 10 gün boyunca sefdinir dozu 600 mg olacak şekilde günde 1 defa sefdinir/klavulanik asit uygulanır.

Toplum kökenli pnömoni 10 gün boyunca sefdinir dozu 600 mg olacak şekilde günde 1 defa sefdinir/klavulanik asit uygulanır.

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları 10 gün boyunca sefdinir dozu 300 mg olacak şekilde 12 saat ara ile günde 2 defa sefdinir/klavulanik asit uygulanır.

Uygulama şekli:

Ağızdan uygulanır.

Saşe içeriği bir miktar içme suyunda çözülerek oral yoldan bekletilmeden içilmelidir.

ELUCEF PLUS Saşe içeriği bir miktar içme suyunda çözülerek oral yoldan bekletilmeden içilmelidir veya su yerine yiyeceklere de karıştırılarak da alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi <30mL/dakika olan yetişkin hastalara günde bir defa sefdinir dozu 300 mg olacak şekilde sefdinir/klavulanik asit verilmelidir. Kronik hemodiyaliz hastalarına tavsiyen edilen başlangıç dozu birer gün ara ile sefdinir dozu 300 mg (veya 7mg/kg) olacak şekilde sefdinir/klavulanik asittir. Her hemodiyalizden sonra hastalara sefdinir dozu 300 mg (veya 7mg/kg) olacak şekilde sefdinir/klavulanik asit verilmelidir. Hemodiyaliz uygulamasını müteakiben gün aşırı sefdinir dozu 300 mg (veya 7mg/kg) olacak şekilde sefdinir/klavulanik asit uygulanmalıdır.

Hastanın ml/dakika cinsinden kreatinin klerensi (Clcr) değeri aşağıdaki formülden yararlanılarak, elde edilen serum kreatinin (mg/dl) değerleriyle hesaplanabilmektedir:

$$\text{Clcr} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin değeri (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ [bayanlar için]})$$

Pediyatrik hastalarda kreatinin klerensi aşağıdaki formülden yararlanılarak hesaplanabilir:

$$\text{Clcr} = K \times \frac{\text{Vücut ağırlığı veya uzunluğu}}{\text{serum kreatinin değeri (mg/dl)}}$$

Bir yaş üstü pediyatrik hastalarda K= 0,55 ve bir yaş ve altındaki bebeklerde K= 0,45'dir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Üst solunum yolu enfeksiyonları : Akut orta kulak iltihabı tedavisinde 5-10 gün boyunca sefdinir dozu 7 mg/kg olacak şekilde 12 saat ara ile günde 2 defa veya 10 gün boyunca sefdinir dozu 14 mg/kg olacak şekilde günde 1 defa sefdinir/klavulanik asit uygulanır.

Akut maksiller sinüzit tedavisinde 10 gün boyunca sefdinir dozu 7 mg/kg olacak şekilde 12 saat ara ile günde 2 defa veya sefdinir dozu 14 mg/kg olacak şekilde günde 1 defa sefdinir/klavulanik asit uygulanır.

Farenjit/tonsilit tedavisinde 5-10 gün boyunca sefdinir dozu 7 mg/kg olacak şekilde 12 saat ara ile günde 2 defa veya 10 gün boyunca sefdinir dozu 14 mg/kg olacak şekilde günde 1 defa sefdinir/klavulanik asit uygulanır.

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisinde 10 gün boyunca sefdinir dozu 7 mg/kg olacak şekilde 12 saat ara ile günde 2 defa sefdinir/klavulanik asit uygulanır.

ELUCEF PLUS PEDİYATRİK DOZ ŞEMASI	
Ağırlık	Doz
9 kg	Günde tek doz 125/62,5 mg saşe alınır.
18 kg	12 saat ara ile bir adet 125/62,5 mg saşe veya günde tek doz olarak iki adet 125/62,5 Saşe alınır.
27 kg	Günde tek doz üç adet 125/62,5 mg saşe alınır.
36 kg	12 saat ara ile 2 adet 125/62,5 mg saşe veya günde tek doz olarak dört adet 125/62,5 mg saşe alınır.
≥43 kg [†]	12 saat ara ile sefdinir dozu 300 mg olacak şekilde 125/62,5 mg saşe veya günde tek doz olarak sefdinir dozu 600 mg olacak şekilde 125/62,5 mg saşe alınır [‡] .

[‡] Klavulanik asit günde 500 mg'a kadar alınabilir.

[†]43 kg ve üzerindeki çocuklara yetişkin dozu uygulanır.

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ELUCEF PLUS, sefdinir, klavulanik asit 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. 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.

ELUCEF PLUS gibi antibakteriyel ilaçların hepsi ile *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDİD) bildirilmiştir ve ciddiyeti hafif diyareden ölümcül kolit'e kadar olabilmektedir. Antibakteriyel ilaçlarla tedavi bağırsağın normal florasını bozarak *C.difficile*'nin aşırı çoğalmasına 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 antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekebilir. Antibiyotik kullanımdan sonra diyare görülen hastalarda CDİD düşünülmelidir. Antibakteriyel ilaçların kullanımından sonra iki aydan daha fazla süre sonra CDİD oluştuğu bildirilmiştir bu nedenle hastanın medikal öyküsü gerekmektedir.

CDİD oluştuğu şüpheli veya kesinleşmişse *C.difficile*'e karşı etkili olmayan antibiyotik tedavisinin sonlandırılması gerekebilir.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi uzun süreli 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 kronik böbrek bozukluğu hastalarda (kreatin klerensi <30 mL/dak) önerilen doz kullanılması yüksek konsantrasyonda sefdinire uzun süre maruz kalınmasına yol açabileceğinden sefdinirin toplam günlük dozu azaltılmalıdır.

Magnezyum veya alüminyum içeren antasidler sefdinir absorpsiyonunu engeller. Eğer ELUCEF PLUS tedavisi süresince antasid uygulaması gerekliyse antasidler ELUCEF PLUS'dan en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Demir içeren multivitaminler dahil demir takviyeleri absorpsiyonunu engeller. Eğer ELUCEF PLUS tedavisi süresince demir takviyesi gerekliyse demir takviyesi ELUCEF PLUS'dan en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

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

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 0,512 mmol sodyum ihtiva eder, yani esasında “sodyum içermez”.

Sakkaroz uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1,849 g sakkaroz ihtiva eder. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasidler:

Alüminyum veya magnezyum içeren antasidlerle birlikte kullanıldığında sefdinirin Cmaks ve absorpsiyon miktarı yaklaşık % 40 oranında azalır. Cmaks değerine ulaşma süresi de 1 saat uzar. Antasid sefdinir'den 2 saat önce veya sonra alınmışsa sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin etki göstermez. Eğer antasidlerin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa antasidlerin sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Probenesid:

Diğer beta laktam antibiyotiklerde olduğu gibi probenesid sefdinirin de renal atılımını inhibe ederek sefdinirin maksimum plazma konsantrasyonunun yaklaşık %54 oranında artmasına ve yarılanma ömrünün %50 oranında uzamasına neden olur.

Demir içeren ilaç veya demir içeren yiyecekler:

Sefdinirin 60 mg elemental demir içeren bir terapötik demir takviyesi veya 10 mg elemental demir içeren vitaminler ile birlikte alındığında sefdinirin absorpsiyonu sırasıyla % 80 ve %31 oranında azalır. Eğer sefdinir kullanımı sırasında demir takviyesi alınması gerekiyorsa takviye sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Temel demir içeren yiyeceklerin (kahvaltıda demir içeren yağların) sefdinirin üzerine etkisi araştırılmamıştır.

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

Demir eklenmiş bebek mamalarıyla (2,2 mg elemental demir/6 oz) birlikte verilmesi sefdinirin farmakokinetik özellikleri etkilenmemiştir. Bu nedenle ELUCEF PLUS demir eklenmiş bebek mamalarıyla birlikte verilebilir.

Nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar

Potansiyel nefrotoksik maddeler (aminoglikozit antibiyotikler, kolistin, polimiksin B, viomisin gibi) ve güçlü etkili diüretikler (etakrinik asit, furosemid gibi) ile kombine tedavi böbrek fonksiyon bozukluklarında artışa sebep olabileceğinden, bu tip tedavilerde böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir. Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar yakından izlenmelidir.

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.

Oral kontraseptifler

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

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.

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

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 kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmadığından, hekim tarafından zorunlu görülmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sefdinirin 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

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Sefdinirin güvenlik profili 3841 yetişkin ve adolesan hastalarla yapılan klinik çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. Görülen yan etkilerin çoğunun hafif şiddette olduğu ve kendi kendine iyileştiği belirtilmiştir. Sefdinir kullanımıyla ilişkili kalıcı sakatlık ve ölüm görülmemiştir.

Yetişkinlerde ve adolesanlarda en sık raporlanan istenmeyen etki diyare, vajinal moniliyaz, bulantı, baş ağrısı, abdominal ağrı ve vajinitir.

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

Çok yaygın: Diyare

Yaygın: Karın Ağrısı, mide bulantısı

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 pediyatrik popülasyonda güvenlik profili 1783 çocuk hastayla yapılan klinik çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. Görülen yan etkilerin çoğunun hafif şiddette olduğu ve kendi kendine iyileştiği belirtilmiştir. Sefdinir kullanımıyla ilişkili kalıcı sakatlık ve ölüm görülmemiştir.

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 çocuklarda) kutanöz moniliyaz

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni

Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni, agranülositoz (özellikle uzun sürelerde verildiyse)

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: AST seviyesinde artış

Pazarlama Sonrası

Japonya da 1991 yılında sefdinirin pazarlama sonrası sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın istenmeyen olayların ve laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir; şok, anafeksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal ödem, boğulma hissi, serum hastalığı reaksiyonları, konjunktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestaz, fulminan 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, eozonofilik 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, miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, rabdomiyoliz ve istemsiz hareketler.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sefdinirin insanlarda fazla kullanımı ve tedavisi ile ilgili veriler mevcut değildir. Kemriyenlerde yapılan akut toksisite çalışmalarında tek doz 5600 mg/kg yan etki oluşturmamıştır. Diğer β -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 sefdiniri vücuttan hemen attığından ciddi zehirlenme olaylarının görülmemesinde yardımcı olmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: 3.kuşak sefalosporin ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu

ATC Kodu: J01DD

Sefdinir oral geniş spektrumlu, yarı sentetik, üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Sefdinir penisilinler gibi bir beta-laktam antibiyotiktir ve bakterisit etki gösterir. Penisilinler ve bazı sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalar sefdinire duyarlıdır. Sefdinirin *S. aureus* suşlarına ait penisilin bağlayan protein (PBP) 3, 2, 1 ve *E. faecalis* suşlarına 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 asidin ELUCEF PLUS formülasyonundaki varlığı, sefdiniri beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve sefdinirin etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir.

Sefdinirin, in vitro ve klinik enfeksiyonlarda aşağıdaki mikroorganizmalara karşı etkili olduğu gösterilmiştir

Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar:

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

Streptococcus pneumoniae (penisiline duyarlı suşlar),

Streptococcus pyogenes

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),

Sefdinirin, aşağıda belirtilmiş olan mikroorganizma suşlarına karşı minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) $\leq 1,0$ µg/mL değerinde olduğu tespit edilmiştir.

Ancak yeterli kontrollü çalışma bulunmaması nedeniyle bu organizmalara bağlı klinik enfeksiyonların sefdinirle tedavisinin güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu mikroorganizmalar şunlardır:

Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar:

Staphylococcus epidermidis (yalnızca metisine duyarlı suşlar)

Streptococcus agalactiae

Viridans streptokoklar.

Not: Sefdinir *Enterococcus* türlerine ve metisine dirençli stafilokok suşlarına karşı etkisizdir.

Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar:

Citrobacter diversus

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis.

Not: Sefdinir *Pseudomonas* ve *Enterobacter* türlerine karşı etkisizdir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sefdinir

Sefdinir oral uygulamadan 2-4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Sefdinir süspansiyonun tahmin edilen mutlak biyoyararlanımı %25'tir. Sefdinir yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Sefdinir süspansiyonun 6 ay-12 yaş çocuklara tek doz 7 mg/kg uygulanmasından sonra C_{maks} ($\mu\text{g/mL}$), t_{maks} (sa) ve EAA ($\mu\text{g sa/mL}$) değerleri sırasıyla; 2.30, 2.2, 8.31 ve 14 mg/kg sefdinir süspansiyon tek doz uygulanmasından sonra 3.86, 1.8, 13.4 olarak saptanmıştır.

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda günde tek doz veya iki kez uygulama ile sefdinir plazmada birikmez.

Klavulanik asit

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 arttırdığı saptanmıştır. Yetişkinlerde oral yoldan 125 mg klavulanik asit verilmesinin ardından klavulanik asidin 50-60 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna (3-5 mg/l) eriştiği tespit edilmiştir.

Dağılım:

Sefdinir

Sefdinirin erişkinlerdeki ortalama dağılım hacmi (Vd) 0.35L/kg (± 0.29)'dir. Pediatrik popülasyonda (6 ay-12 yaş) sefdinirin dağılım hacmi 0.67L/kg (± 0.38)'dir.

Sefdinir hem yetişkinde hem de çocuklarda plazma proteinlerine %60 ile %70 oranında bağlanır; bağlanma oranları konsantrasyondan bağımsızdır.

Deri vezikülü: Yetişkin bireylerde 300 ve 600 mg sefdinir alınımı takiben 4 ile 5. saatlerde medyan maksimal vezikül sıvı konsantrasyonunun sırasıyla 0.65 (0.33 ile 1.1) ve 1.1 μ /mL (0.49 ile 1.9) 'dir.

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

Sinüs doku: Elektif maksiler ve etmoid sinus cerrahisi olan yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımını takiben 4 saat sonra sinüs dokusunda medyan sefdinir konsantrasyonu sırasıyla <0.12 (<0.12 ile 0.46) ve < 0.21 (0.12 ila 2.0) μ /mL'dır. Bademcik dokusunda ortalama konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %16'sına (\pm 20) eş değer bulunmuştur.

Akciğer dokusu: Tanısal bronskopiye giren yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımından 4 saat sonra bronşiyal mukozadaki sefdinir konsantrasyonu (medyan değeri) sırasıyla 0.78 (<0.06 ile 1.33) ve 1.14 (<0.06 ile 1.92) μ g/mL ve plazma konsantrasyonları %31(\pm 18)'dir. Epitel katman sıvısındaki konsantrasyonları (medyan değeri) ise sırasıyla 0.29 (<0.3 ile 4.73) ve 0.49 (<0.3 ile 0.59) ve plazma konsantrasyonunu %35 (\pm 83)'dir.

Santral sinir sistemi: Sefdinirin beyin omurilik sıvısına nüfuz ettiğine dair veri bulunmamaktadır.

Klavulanik asit

Klavulanik asit'in proteinlere bağlanma oranı ise %22-30'dur. Klavulanik asit akciğerler, idrar, plevra ve periton sıvısı içinde dağılırlar.

Biyotransformasyon:

Sefdinir

Sefdinir kayda değer oranda metabolize olmaz.

Klavulanik asit

Klavulanik asit 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:

Böbrekler yoluyla atılır ve plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) ortalama 1.7 saattir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sefdinir klerensi azalmaktadır. Eliminasyonun büyük kısmı böbreklerle olduğundan, böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda veya hemodiyaliz hastalarında doz ayarlaması gerekmektedir.

Klavulanik asit glomerular filtrasyona uğrayarak idrarla atılır. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda ilacın plazma yarı ömrüde o düzeyde uzar. Bu gibi hastalarda dozun hastanın durumuna göre ayarlanması gerekir.

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_{cr}) düşüslere orantılıdır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonu yüksek ve uzun süre kalmaktadır. CL_{cr} 30 ve 60 mL/dak olan kişilerin C_{maks} ve $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar. $CL_{cr} < 30$ mL/dak olan kişilerin C_{maks} '1 ~ 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 sefdinirin vücuttan %63 oranında attığı ve görünen eliminasyonun $t_{1/2}$ '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 sefdinirin farmakokinetik çalışmaları karaciğer yetmezliği olan hastalarda yürütülmemiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Geriatrik hastalar:

Yaşın, sefdinirin farmakokinetiği üzerine etkisi 19- 91 yaş aralığında olan 32 kişide tek doz 300 mg sefdinir alımından sonra incelenmiştir. Yaşlı bireylerde (N=16) sistemik sefdinir maruziyeti artmıştır (C_{max} % 44 ve EAA' % 86 oranında artmıştır). Bu artış sefdinirin klerensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Görünen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görünen eliminasyon yarı ömründe fark edilebilir değişim gözlenmemiştir (yaşlılarda 2.2 ± 0.6 saat'e karşın gençlerde 1.8 ± 0.4 saat). Sefdinir klerensinin 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 ırkın sefdinirin farmakokinetiği üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sakkaroz

Sitrik asit

Trisodyum sitrat

Sodyum benzoat (E211)

Ksantan zamkı

Çilek aroması

Krem karamel aroması

Aerosil 200

Magnezyum Stearat

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

ELUCEF PLUS 20 Saşe, PE / Alüminyum/ PET (25µm/8µm/kuşe kağıt) ambalaj malzemesiyle ambalajlanmaktadır.

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

Mentis İlaç. San. Tic. Ltd. Şti.

Florya Caddesi Florya İş Merkezi

B Blok No:88/6 Bakırköy/İSTANBUL

Tel: 0212 481 79 52

Fax: 0212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

230/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ