

## 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, yetişkin ve ergenlerde toplum kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi, akut maksiler sinüzit, farenjit/tonsillit, komplike olmayan 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 10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 1 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet veya 10 gün boyunca günde 1 defa 2 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet ile tedavi edilebilir.

Farenjit/tonsilit 5-10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 1 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet veya 10 gün boyunca günde 1 defa 2 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet ile tedavi edilebilir.

*Alt solunum yolu enfeksiyonları:*

Kronik bronşitin akut alevlenmeleri, 5-10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 1 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet veya 10 gün boyunca günde 1 defa 2 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet ile tedavi edilebilir.

Toplum kökenli pnömoni 10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 1 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet ile tedavi edilebilir.

*Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:*

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları 10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 1 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet ile tedavi edilebilir.

**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 yemekten önce veya yemekle beraber alınır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi <30mL/dakika olan yetişkin hastalara günde bir defa 300/125 mg FULLCEF PLUS Film Kaplı Tablet verilmelidir. Kronik hemodiyaliz hastalarına tavsiyen edilen başlangıç dozu birer gün ara ile 300/125 mg FULLCEF PLUS Film Kaplı Tablettir (veya sefdinir dozu 7mg/kg olacak şekilde alınır). Her hemodiyalizden sonra hastalara 300/125 mg FULLCEF PLUS Film Kaplı Tablet verilmelidir. Hemodiyaliz uygulamasını müteakiben gün aşırı 300/125 mg FULLCEF PLUS Film Kaplı Tablet veya sefdinir dozu 7 mg/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:

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

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 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.

43 kg ve üzerindeki çocuklara yetişkin dozu (12 saat ara ile günde 2 defa 1 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet veya günde 1 defa 2 adet FULLCEF PLUS 300/125 mg Film Kaplı Tablet) yukarıda belirtildiği şekilde uygulanmalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

FULLCEF 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.

FULLCEF 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 görölen hastalarda CDİD düşünölmelidir. 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 FULLCEF PLUS tedavisi süresince antasid uygulaması gerekliyse antasidler FULLCEF PLUS'dan en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

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

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

#### 4.5. 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 FULLCEF 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.

Nifedipin:

Bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin sefalosporin grubundan bir başka antibiyotiğin biyoyararlılığını %70 oranına kadar artırabildiği bildirilmiştir

Laboratuar testleri :

Nitroprusid kullanılan idrarda keton testlerinde yalancı pozitiflik görülebilir, nitroferriyanid 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'ın 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**

FULLCEF 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 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).

### **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 pediatrik popülasyonda güvenlik profili 1783 çocuk hastayla yapılan klinik çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. Görülen yan etkilerin çoğunun hafif şiddette olduğu ve kendi kendine iyileştiği belirtilmiştir. 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

## **Hepatobilier 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, anafaksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal ödem, boğulma hissi, serum hastalığı reaksiyonları, konjunktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz, eksfoliyatif 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. Kemirgenlerde yapılan akut 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 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 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. Klavulanik asidin FULLCEF 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 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  $C_{maks}$  (µg/mL),  $t_{maks}$  (sa) ve EAA (µg 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 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 ve protein bağlanması:

Sefdinirin erişkinlerdeki ortalama dağılım hacmi (Vd) 0.35L/kg ( $\pm 0.29$ )'dır. Pediatrik popülasyonda (6 ay-12 yaş) sefdinirin dağılım hacmi 0.67L/kg ( $\pm 0.38$ )'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  $\mu$ /mL (0.49 ile 1.9)'dir.

#### *Bademcik dokusu:*

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

#### *Sinüs doku:*

Elektif maksiller 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)  $\mu$ /mL'dir. Bademcik dokusunda ortalama konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %16'sına ( $\pm 20$ ) eş değer bulunmuştur.

#### *Akciğer dokusu:*

Tanısal bronkopiye 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)  $\mu$ 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'in proteinlere bağlanma oranı ise %22-30'dur. Klavulanik asit akciğerler, idrar, plevra ve periton sıvısı içinde dağılırlar.

#### Metabolizma:

Sefdinir kayda değer oranda metabolize olmaz.

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:

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 ( $CL_{cr}$ ) düşümlere 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  $C_{maks}$ 'i ~ 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.

### Geriyatrik 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  $2.2 \pm 0.6$  saat'e karşın gençlerde  $1.8 \pm 0.4$  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**

Avicel pH 102

Karboksimetilselüloz-kalsiyum

P.V.P.K.-25

Aerosil 200

Magnezyum Stearat

Titanyum dioksit (E 171)

### **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 PVC / PVDC – Alüminyum blister 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.

Tozkoparan Mahallesi General

Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:2/2

Güngören/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 20 95

Faks: 0 212 481 20 95

e-mail: [info@vitalisilac.com.tr](mailto: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**