

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FULLCEF MR 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her MR film kaplı tablette 600 mg sefdinir

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya)(E322) 0,525 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

MR film kaplı tablet

Beyaz, oblong, bikonveks MR Film Kaplı Tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FULLCEF MR aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Toplum kaynaklı pnömoni: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar
- Akut maksiller sinüzit: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar
- Farenjit/Tonsillit: *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar. *Streptococcus pyogenes*'in orofarinksten eradikasyonunda etkili olmakla birlikte, sefdinirin, *Streptococcus pyogenes*'e bağlı farenjit/tonsilliti izleyen romatizmal ateşten korunmada etkili olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Sadece intramuskuler penisilin romatizmal ateş korunmasında etkilidir.

- Komplike olmamış deri enfeksiyonları: *Staphylococcus aureus* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Tüm enfeksiyonlarda toplam günlük doz 600 mg' dır.

Yapılan çalışmalarda günde tek doz 10 gün kullanım, günde iki kez kullanım ile yakındır.

Enfeksiyon türü	Doz	Tedavi süresi
Toplum kökenli pnömoni	24 saat ara ile 600 mg	10 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmeleri	24 saat ara ile 600 mg	10 gün
Akut maksiller sinüzit	24 saat ara ile 600 mg	10 gün
Farenjit/Tonsillit	24 saat ara ile 600 mg	10 gün
Komplike olmamış deri enfeksiyonları	24 saat ara ile 600 mg	10 gün

Uygulama şekli:

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

FULLCEF MR yemeklerden önce ya da sonra kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

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

Hemodiyaliz sefdiniri vücuttan uzaklaştırır. Kronik olarak hemodiyaliz uygulanan hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu, gün aşırı 300 mg'dır. Her hemodiyaliz uygulaması sonrasında 300 mg uygulanmalıdır. İzleyen dozlar gün aşırı 300 mg olmalıdır (bkz. bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler/Hastalardaki karakteristik özellikler).

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

Erkek hastalarda;

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

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

Karaciğer yetmezliği: Sefdinirin büyük bir bölümü metabolize edilmeden böbrekler yoluyla atılır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışmalar yürütülmemiştir. Bu popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon: 6 ayın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. 6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda uygun olan doz ve farmasötik dozaj şekillerinin kullanılması önerilir. Vücut ağırlığı 43 kg ve üzerindeki veya 12 yaşından büyük çocuklar, maksimum günlük doz olan 600 mg'ı alabilirler.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

FULLCEF MR soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Sefdinir de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel 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).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiasitler (alüminyum veya magnezyum içerenler):

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

Probenesid:

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

Demir içeren preparatlar ve yiyecekler:

60 mg elementer demir ($FeSO_4$ gibi) içeren terapötik preparatlar veya 10 mg elementer demir ile güçlendirilmiş vitaminler sefdinirin 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 direkt Coombs testini pozitif yönde indükler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi olduğu bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Vajinal moniliyazis, vajinit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, abdominal ağrı

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, moniliyazis

Ürogenital sistem ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Anoreksi, asteni, uykusuzluk, aşırı uyku

Araştırmalar

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

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

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

Pazarlama sonrası dönemde görülen istenmeyen etkiler

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: 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, rabdomyoliz

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, nefropati

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ateş

Araştırmalar

Bilinmiyor: Pansitopeni, granüositopeni, 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.

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

İnsanlarda sefdinirin doz aşımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Kemirgenlerdeki akut toksisite çalışmalarında, oral yoldan tek doz 5.600 mg/kg uygulama advers etkiye neden olmamıştır.

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

Sefdinir hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller/3. kuşak sefalosporinler

ATC kodu: J01DD15

FULLCEF MR, etkin madde olarak geniş spektrumlu semisentetik bir sefalosporin olan sefdinir içermektedir. Üçüncü kuşak bir sefalosporin olan sefdinir bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Penisilinler ve bazı sefalosporinlere dirençli

mikroorganizmalar sefdinire duyarlıdır. Sefdinirin *S. aureus*'a ait penisilin bağlayan protein (PBP) 3,2,1 ve *E. faecalis*'e ait penisilin bağlayan protein (PBP) 2 ve 3 üzerine diğer sefalosporinlerden daha fazla ilgisi bulunmaktadır. Sefdinir çözünebilir mediyatörler ile nötrofil uyarılması sırasında, nötrofillerden ekstrasellüler ortama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

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

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 bağılı değil, doza bağılı 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. 600 mg dozda MR film kaplı tablet uygulandığında ise plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşma süresi 4-6 saate uzadığı görülmüştür. Oral yoldan 300 mg ve 600 mg uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı sırası ile % 21 ve % 16'dır. Sefdinir yemeklerden önce ya da sonra alınabilir.

Erişkinlere tek doz olarak 300 ve 600 mg sefdinir uygulamasından sonra elde edilen ortalama sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Doz	C _{maks} (mikrogram/mL)	t _{maks} (sa)	EAA (mikrog. sa/mL)
300 mg	1,60 (±0,55)	2,9 (±0,89)	7,05 (±2,17)
600 mg	2,87 (±1,01)	3,0 (±0,66)	11.1 (±3,87)

Erişkinlere açlık ve tokluk koşullarında tek doz sefdinir 600 mg MR tablet uygulanmasından sonra elde edilen farmakokinetik değerler tabloda verilmiştir.

	C _{maks} (mcg/ml)	t _{maks} (sa)	EAA _{0-t} (mcg.sa/ml)	EAA _{0-∞} (mikrog.sa/ml)
Tokluk	2.359 (±0.719)	6.0	13.811 (± 5.133)	14.036 (± 5.143)
Açlık	2.554 (±0.858)	4.5	11.950 (± 5.323)	12.284 (± 5.336)

Tabloda görüldüğü gibi açlık ve tokluk verileri birbirine yakın olduğu için yemeklerden bağımsız olarak yemek öncesinde veya sonrasında verilebilir.

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 yetişkinlerde hem de çocuklarda plazma proteinlerine % 60 ile % 70 oranında bağlanır. Bağlanma oranları konsantrasyondan bağımsızdır.

- Deri vezikülü: Yetişkinlere 300 ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 ila 5 saat sonra, deri vezikülündeki 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 (± 13) ve % 91 (± 18)'i olarak saptanmıştır.

- Tonsil dokusu: Elektif tonsillektomi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 saat sonra 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'ü (± 8) olarak saptanmıştır.

- Sinüs dokusu: Elektif maksiller ve etmoid sinüs cerrahisi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 saat sonra 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 (± 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 ve karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 31'i (± 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 (± 83) olarak saptanmıştır.

- Orta kulak sıvısı: Akut bakteriyel otitis mediası olan pediyatrik 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 (± 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. Sefdinir 600 mg MR film kaplı tablet uygulandığında ise plazma eliminasyon yarı ömrü tokluk ve açlık koşullarında sırasıyla 1,88 ($\pm 0,33$) saat ve 1,92 ($\pm 0,47$) saat olarak bulunmuştur.

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 ila 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/m²/gün hesabına göre 11 katı) veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (mg/kg/gün hesabına göre insan dozunun 0,7 katı, mg/m²/gün hesabına göre 23 katı) doza kadar uygulanması teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda maksimum tolere edilen 10 mg/kg/gün dozunda maternal toksisite (kilo alımında azalma) gözlenmiş, ancak yavrularında yan etki gözlenmemiştir. Kilo alımında azalma, sıçan fötüslerinde ≥ 100 mg/kg/gün dozunda ve yavrularında ≥ 32 mg/kg/gün dozunda saptanmıştır. Maternal üreme parametrelerinde veya yavrunun sağkalımında, gelişiminde, davranışsal veya üreme fonksiyonlarında bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

HPMC 4000 SR

Magnezyum Stearat

Opadry II White 85G18490*

* İçeriği:

Titanyum dioksit (E171)

PVA

Talk

Makrogol/PEG 3350

Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 MR Film Kaplı Tablet içeren, Alu-Alu folyo ambalaj malzemesiyle ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanmaktadır.

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 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(LARI)

247/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.01.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ