

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CEMPES 250 mg/5 mL oral süspansiyon için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hazırlanmış süspansiyonun 5 mL 'sinde (1 ölçek); 250 mg sefdinir bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Hazırlanmış süspansiyonun 5 mL 'sinde;

Pudra şekeri 2885,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon için toz

Krem-sarı renkli, çilek ve krema aromalı tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Ergen ve yetişkinlerde:

a) Toplum kökenli pnömoni; Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), Streptococcus pneumoniae (sadece penisilin hassas suşlar), Moraxella catarrhalis (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu toplum kökenli pnömoni tedavisinde,

b) Kronik bronşitin akut alevlenmelerinde; Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), Streptococcus pneumoniae (sadece penisilin hassas suşlar), Moraxella catarrhalis (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmelerinin tedavisinde,

c) Akut maksiller sinüzit; Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), Streptococcus pneumoniae (sadece penisilin hassas suşlar), Moraxella catarrhalis (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu akut maksiller sinüzit tedavisinde,

d) Farenjit / Tonsillit; A grubu beta-hemolitik streptokok'un (Streptococcus pyogenes) neden olduğu tonsillofarenjit tedavisinde,

Not: Sefdinir orofarenksten S.pyogenes'i eradike etmede etkindir. Bununla birlikte sefdinir S.pyogenes farenjit/tonsillit sonrası romatizmal ateşin önlenmesinde çalışılmamıştır. Romatizmal ateşin önlenmesinde sadece intramüsküler penisilinin etkili olduğu gösterilmiştir.

e) Komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları; Staphylococcus aureus (betalaktamaz üreten suşları da dahil) ve Streptococcus pyogenes'in neden olduğu komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde,

Pediyatrik yaş grubunda:

a) Akut bakteriyel otitis media; Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), Streptococcus pneumoniae (sadece penisiline hassas suşların neden olduğu), Moraxella catarrhalis (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu akut bakteriyel otitis media tedavisinde,

b) Farenjit / Tonsillit; A grubu beta-hemolitik streptokok'un (Streptococcus pyogenes) neden olduğu tonsillofarenjit tedavisinde,

Not: Sefdinir orofarenksten S.pyogenes'i eradike etmede etkindir. Bununla birlikte sefdinir S.pyogenes farenjit/tonsillit sonrası romatizmal ateşin önlenmesinde çalışılmamıştır. Romatizmal ateşin önlenmesinde sadece intramüsküler penisilinin etkili olduğu gösterilmiştir.

c) Komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları; Staphylococcus aureus (betalaktamaz üreten suşları da dahil) ve Streptococcus pyogenes'in neden olduğu komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

6 aydan büyük 12 yaşa kadar olan bebek ve çocuklarda:

a) Akut bakteriyel otitis mediada; günlük toplam doz 14 mg/kg/gün olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 7 mg/kg olacak şekilde) veya tek doz şeklinde (14mg/kg) 10 gün, 2 yaşından büyük vakalarda 5-10 gün,

b) Tonsillit/ farenjitte (A grubu streptokokun neden olduğu); günlük toplam doz 14 mg/kg/gün olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 7 mg/kg olacak şekilde) 5-10 gün veya tek doz şeklinde (14mg/kg) 10 gün,

c) Komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında; günlük toplam doz 14 mg/kg/gün olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 7 mg/kg olacak şekilde) 10 gün kullanılır.

Ergen ve yetişkinlerde:

a) Toplum kaynaklı pnömonide; günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) 10 gün,

b) Kronik bronşitin akut alevlenmesinde; günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) veya tek doz şeklinde (600 mg) 5-10 gün,

c) Akut maksiller sinüzitte; günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) veya tek doz şeklinde (600 mg) en az 7-14 gün,

d) Tonsillit / farenjitte (A grubu streptokokun neden olduğu); günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) 5-10 gün veya tek doz şeklinde (600 mg) 10 gün,

e) Komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında; günlük toplam doz 600 mg/gün olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) 10 gün kullanılır.

Uygulama şekli:

Ağızdan uygulanır.

Yutma güçlüğü olmayan yetişkin ve adolesanların CEMPES kapsül almaları önerilir. Kullanıma hazır süspansiyon yemekten önce veya yemekle beraber seyreltilmeden alınır.

Süspansiyonun hazırlanması:

İçerisinde oral süspansiyon için toz bulunan şişe üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar kaynatılmış soğutulmuş su koyunuz. Kapağını kapatarak şişeyi iyice çalkalayınız. Şişe üzerindeki işaret çizgisine kadar tekrar kaynatılmış soğutulmuş su ekleyerek çalkalayınız ve kullanıma hazır hale getiriniz. Sulandırılmış süspansiyon kontrollü oda ısısında 10 gün saklanabilir. Her kullanımdan önce şişe iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği:

Kreatinin kleransı 30 ml /dakika olan kişilerde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yetişkinlerde; kreatinin kleransı<30 ml /dakika ise günde bir kez 300 mg,

Çocuklarda; kreatinin kleransı<30 ml/dakika/1.73 m² ise 7 mg /kg (günlük en fazla 300 mg) olacak şekilde günde bir kez verilir.

Kronik hemodiyaliz tedavisinde olan yetişkinlerde sefdinir 300 mg, çocuklarda 7 mg/kg olacak şekilde gün aşırı verilmelidir. Hemodiyaliz, sefdiniri vücuttan uzaklaştırdığından her hemodiyaliz sonrasında yetişkinlerde 300 mg, çocuklarda 7 mg/kg'lık doz verilmeli ve sonraki dozlar gün aşırı şeklinde devam edilmelidir.

Karaciğer Yetmezliği:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Pediyatrik Popülasyon:

Sefdinir 6 aylıktan küçük bebeklere verilmemelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

CEMPES, sefdinir 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. Eğer sefdinir, penisiline duyarlı hastalara verilecekse penisilin alerjisi olan hastaların %10'unda çapraz-aşırı duyarlılık olabileceğinden mutlaka dikkatli olunmalıdır. Sefdinir'e kaşı alerjik reaksiyon oluştuğunda ilaç tedavisi kesilmelidir. Ciddi akut hipersensitivite reaksiyonlarında epinefrin tedavisi ve klinik açıdan endike olduğunda oksijen, intravenöz yoldan sıvı, intravenöz yoldan

antihistamin, kortikosteroid, presör amin uygulaması ve hava yolunun açık tutulması gibi acil tıbbi müdahale gerekebilir.

CEMPES gibi antibakteriyel ajanların hepsi ile *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDİD) rapor edilmiştir ve ciddiyeti hafif diyareden ölümcül kolit'e kadar olabilmektedir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi bağırsağın normal florasını bozarak *C.difficile* oluşmasına neden olmaktadır.

C.difficile CDİD oluşumuna neden olan Toksin A ve B üretmektedir. *C.difficile*'nin hipertoksin üreten bantları morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekmektedir. Antibiyotik kullanımdan sonra diyare görülen hastalarda CDİD düşünülmelidir. Antibakteriyel ajanların kullanımından sonra iki haftadan daha fazla sürede CDİD olduğu rapor edilen hastanın medikal öyküsü gerekmektedir.

CDİD olduğu şüpheli veya kesinleşmişse devam edilen antibiyotik tedavisi *C.difficile*'e karşı direkt olarak kullanılmaz ve tedaviye devam edilmeyebilir.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi uzamış tedavi dirençli organizmaların gelişmesine neden olabilir. Hastanın dikkatli bir biçimde izlenmesi gerekmektedir. Eğer tedavi süresince süperinfeksiyon gelişirse, uygun alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotikler gibi sefdinir de kolit öyküsü olan kişilere verilirken dikkatli olunmalıdır.

Geçici veya dirençli böbrek bozukluğu hastalarda (kreatin klerensi <30 mL/dak) sefdinir'in yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu önerilen dozu takip edilebileceğinden sefdinir'in total günlük dozu azaltılmalıdır.

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.

Sefalosporinler ve aminoglikozit antibiyotikler, polimiksin B, kolistin veya yüksek doz kıvrım diüretikleri(ör: furosemid) ile kombine tedavi böbrek bozukluğuna sebep olabileceğinden dolayı, bu tip tedavilerde böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir. Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar yakından izlenmelidir.

CEMPES 5 ml kullanıma hazır süspansiyon 2885,5 mg pudra şekeri içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu veya sukroz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasidler:

300 mg Sefdinir'in alüminyum veya magnezyum içeren antasidlerle birlikte kullanımı ile Cmax ve absorpsiyon oranı yaklaşık % 40 oranında azalır. Cmax'ına ulaşma süresi 1 saattir. Sefdinir alımından 2 saat öncesinde veya sonrasında antasid alınmışsa Sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin etki göstermemektedir. Eğer antasidlerin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa antasidlerin sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Probenesid:

Diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, probenesid sefdinirin de 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 ilaç veya demir içeren yiyecekler:

Sefdinir'in 60 mg esansiyel demir içeren bir terapötik demir takviyesi veya esansiyel 10 mg demir içeren vitaminler ile birlikte alındığında sefdinir'in absorpsiyonu sırasıyla % 80 ve %31 oranında azalır. Eğer probenesidin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa prbenesid'in sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Temel demir içeren yiyeceklerin (kahvaltıda demir içeren yağların) sefdinir'in üzerine etkisi araştırılmamıştır.

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

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.

Nifedipin

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

Laboratuvar etkileşimleri:

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

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.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Sefdinir için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

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

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

Laktasyon dönemi

Sefdinir'in 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 kullanımı üzerindeki etkiler

CEMPES'in araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Yetişkinlerde ve adolesanlarda en sık raporlanan istenmeyen etki diyare, vajinal moniliyazis, bulantı, 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Moniliyaz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, uyku hali, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın Ağrısı, mide bulantısı, diyare

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüsü, kaşıntı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Lökore (kadınlarda), moniliyazis

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağız kuruluğu, iştah azalması

Araştırmalar

Amerika'da sefdinir ile yürütülen çalışmalarda sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın laboratuvar

testlerinin değişimi rapor edilmiştir.

Yaygın: İdrardaki protein seviyesinde artma, idrardaki lökosit sayısında artma, gama-glutamik transferaz (GCT) seviyesinde artma, lenfosit sayısında artma veya azalma, mikrohematüri artışı

Yaygın olmayan: Glukoz seviyelerinde artma veya azalma, idrarda glukoz seviyelerinde artma, beyaz kan hücrelerinde artma ve azalma, beyaz kan hücrelerinde artma, karaciğer değerlerinde (AST, ALT, alkalın fosfataz) yükselme, eozinofillerde artma, fosfor seviyesinde artma ve azalma, bikarbonat seviyelerinde azalma, kan üre nitrojen (BUN) seviyesinde artma, hemoglobin seviyesinde azalma, polimorfonükleer nötrofil (PMNs) seviyesinde artma ve azalma, bilirubin seviyelerinde artma, laktat dehidrojenaz seviyesinde artma, plateletlerde artma, potasyum seviyesinde artma, idrar pH'ının artması, üre yoğunluğunun artması.

Pazarlama Sonrası

Japonya da 1991 yılında sefdinir'in pazarlama sonrası sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın istenmeyen olayların ve laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir; şok, anafaksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal ödem, boğulma hissi, serum hastalığı reaksiyonları, konjunktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestazis, fulminat hepatit, hepatik yetmezlik, sarılık, amilaz artışı, akut enterokolit, kanlı ishal, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, pansitopeni, granülositopeni, lökopeni, trombositopeni, idiyopatik trombositopenik purpura, hemolitik anemi, akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstiyel pnömoni, ateş, akut renal yetmezlik, nöropati, kanama eğilimi, koagülasyon bozukluğu, yaygın intravasküler koagülasyon, üst GI kanama, peptik ülser, ileus, bilinç kaybı, alerjik vaskülit, olası Sefdinir-diklofenak etkileşimi, kalp yetmezliği, göğüs ağrısı, miyokardial enfarktüs, hipertansiyon, rabdomiyoliz ve istemsiz hareketler.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Sefdinir'in insanlarda fazla kullanımı ve tedavisi ile ilgili veriler mevcut değildir. Akut rodent toksisite çalışmalarında tek doz 5600 mg/kg yan etki oluşturmamıştır. Diğer 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 sefdinir'i vücuttan hemen attığından ciddi zehirlenme olaylarının görülmemesinde yardımcı olmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: 3. Kuşak Sefalosporinler

ATC Kodu: J01DD15

Sefdinir oral geniş spektrumlu, yarı sentetik, üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Sefdinir penisilinler gibi bir beta-laktam antibiyotiktir ve asıl etkinliği bakterisit etki göstermesidir.

Penisilinler ve bazı sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalar sefdinire duyarlıdır. Sefdinir'in *S. aureus*'a ait penisilin bağlayan protein (PBP) 3, 2, 1 ve *E. faecalis*'a ait

penisilin bağlayan protein (PBP) 2 ve 3 üzerine diğer sefalosporinlerden daha fazla etkinliği bulunmaktadır. Sefdinir çözünülebilir mediyatörlerle nötrofil stimülasyonu sırasında, nötrofillerden ekstrasellüler ortama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

Sefdinir aerobik gram pozitif mikroorganizmalara etkindir: *Staphylococcus aureus* (beta laktamaz üreten suşlar dahil, metisiline dirençli suşlar hariç), *Staphylococcus pneumoniae* (penisiline duyarlı suşlar), *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis* (yalnızca metisiline duyarlı suşlar), *Streptococcus agalactiae*, *Streptokokların viridans* grubu.

Sefdinir aerobik gram negatif mikroorganizmalara etkindir: *Haemophilus influenzae* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Moraxella catarrhalis* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Citrobacter diversus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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 biyoyaralanımı % 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 _{maks} (mikrogram/mL)	t _{maks} (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 (±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 (±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 (± 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 (± 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 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 (± 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:

Çeşitli seviyelerde böbrek fonksiyonu olan 21 kişiyle yapılan bir çalışmada, sefdinirin oral ve renal klerensindeki belirgin düşüşler yaklaşık olarak kreatinin klerensindeki (CL_{cr}) düşüşlere 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_{max} ve $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar. $CL_{cr} < 30$ mL/dak olan kişilerin C_{max} 'ı ~ 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 sefdinir'in 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 sefdinir'in farmakokinetik çalışmaları karaciğer yetmezliği olan hastalarda yürütülmemiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Geriyatrik hastalar:

Yaşın, sefdinir'in farmakokinetiği üzerine etkisi 19- 91 yaş aralığında olan 32 kişide tek doz 300 mg sefdinir alımından sonra incelenmiştir. Sefdinir'e sistematik maruz kalan yaşlı bireylerde (N=16) C_{max} % 44 ve EAA'% 86 oranında artmıştır. Bu artış Sefdinir'in klerensinin azalmasından kaynaklanmaktadır.

Görünen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görünen eliminasyon $t_{1/2}$ 'de fark edilebilir değişim gözlenmemiştir (yaşlılarda $2,2 \pm 0,6$ saat'e karşın gençlerde $1,8 \pm 0,4$ saat). Sefdinir klerensi'nin yaştan daha ziyade böbrek fonksiyonlardaki değişimle öncelikli olarak ilişkili olduğu görüldüğünden, ciddi renal bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Cinsiyet ve ırk:

Klinik farmakokinetik meta analizinin sonuçları (N=217), cinsiyetin ve ırk'ın sefdinir'in farmakokinetiği üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Sefdinirin karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir. V79 Çin hamsterı akciğer hücrelerinde bakteriyel ters mutasyon analizinde (Ames) veya hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) yerinde nokta mutasyon analizinde mutajenik etkiler görülmemiştir. V79 Çin hamsterı akciğer hücrelerinde in vitro yapısal kromozom aberasyon analizinde veya in vivo fare kemik iliği mikronukleus analizinde klastojenik etkiler gözlenmemiştir. Sıçanlarda 1000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m²/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda fertilité ve üreme performansı etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m²/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 0.7 katı, mg/m²/gün bazında 0.23 katı)'e kadar oral dozlarda sefdinir teratojenik etki göstermemiştir. Tavşanlarda 10 mg/kg/gün maksimum tolere edilebilen dozda dölde yan etki olmaksızın maternal toksisite (kilo alımının azalması) gözlenmiştir. Azalmış vücut ağırlığı sıçan fetüslerinde ≥ 100 mg/kg/gün, sıçan dölünde ≥ 32 mg/kg/gün dozunda görülmüştür. Maternal üreme parametreleri, döl sağ kalımı, gelişim, davranış veya üreme fonksiyonu üzerinde etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Pudra şekeri
Ksantan zımkı
Guar zımkı
Sodyum benzoat
Sitrik asit (susuz)
Çilek aroması
Krema aroması
Sodyum sitrat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında 10 gün saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Sulandırıldıktan sonra 100 ml oral süspansiyon veren toz içeren, kilitli kapak sistemine sahip, 200 ml'lik amber renkli cam şişe (100 ml'lik hacim kısmı işaretlenmiş), ölçek olarak kaşık ile birlikte karton kutuda.

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

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : 34460 İstinye - İstanbul

Tel No : (212) 362 18 00

Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

233/49

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ