

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELUCEF PLUS 300/125 mg, efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

**Etkin madde:** Her bir efervesan tablette;

300 mg Sefdinir

125 mg Klavulanik Asit'e eşdeğer 296,912 mg Potasyum Klavulanat; Syloid Karışımı

#### **Yardımcı maddeler:**

Sodyum Hidrojen Karbonat 474,000 mg

Sodyum Klorür 40,000 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet

Sarı benekli, yuvarlak, bir yüzü çentikli efervesan tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

ELUCEF PLUS, yetişkin ve ergenlerde zatürre, kronik bronşitin akut eksazerbasyonunda, akut maksiller sinüzit, faranjit/tonsillit tedavisinde endikedir.

ELUCEF PLUS, 6 ay ve 12 yaş aralığındaki çocuklarda akut bakteriyel otitis media, faranjit/tonsillit komplike olmamış deri enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Akut bakteriyel otitis media tedavisi için standart doz

Çocuklarda (6 ay- 12 yaş arası):

Çocuklarda, 5 ila 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 ELUCEF PLUS Efervesan Tablet kullanılması tavsiye edilir.

Akut maksiler sinüzit tedavisi için standart doz

Çocuklarda (6 ay- 12 yaş arası):

Çocuklarda, 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 ELUCEF PLUS Efervesan Tablet kullanılması tavsiye edilir.

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde, 10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300/125 mg veya 10 gün boyunca günde 1 defa 600/125 mg Efervesan Tablet kullanılması önerilir.

Faranjit/tonsilit tedavisi için standart doz

Çocuklarda (6 ay- 12 yaş arası):

Çocuklarda 5 ila 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 ELUCEF PLUS Efervesan Tablet kullanılması tavsiye edilir.

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde, 5-10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300/125 mg veya 10 gün boyunca günde 1 defa 600/125 mg Efervesan Tablet kullanılması önerilir.

Komplike olmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisi için standart doz

Çocuklarda (6 ay- 12 yaş arası):

Çocuklarda, 10 gün boyunca sefdinir dozu 7 mg/kg olacak şekilde 12 saat ara ile günde 2 defa ELUCEF PLUS Efervesan Tablet kullanılması tavsiye edilir.

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde 10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300/125 mg ELUCEF PLUS Efervesan Tablet kullanılması önerilir.

Kronik bronşit akut alevlenmesi tedavisi için standart doz

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde 5-10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300/125 mg veya 10 gün boyunca günde 1 defa 600/125 mg Efervesan Tablet kullanılması önerilir.

Zatürre tedavisi için standart doz

Yetişkin ve ergenlerde (13 yaş üzeri bireylerde):

Yetişkin ve ergenlerde, 10 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa 300/125 mg ELUCEF PLUS Efervesan Tablet kullanılması önerilir.

### ELUCEF PLUS PEDIATRİK DOZ ŞEMASI

Ağırlık	Doz
9 kg	Günde tek doz 125/62,5 mg efervesan tablet veya 12 saat ara ile 125/62,5 mg efervesan tabletin yarısı alınır.
18 kg	12 saat ara ile 125/62,5 mg efervesan tablet veya günde tek doz olarak iki adet 125/62,5 mg efervesan tablet alınır.
27 kg	Günde tek doz 375/62,5 mg efervesan tablet veya 12 saat ara ile 375/62,5 mg efervesan tabletin yarısı alınır.
36 kg	Günde tek doz olarak 500/125 mg efervesan tablet alınır.
≥43 kg	12 saat ara ile 300/125 mg efervesan tablet veya günde tek doz olarak 600/125 mg efervesan tablet alınır.

43 kg ve üzerindeki çocuklar maksimum günlük doz olan 600/125 mg'ı alabilirler.

#### Uygulama şekli:

Oral yoldan, efervesan tablet bir bardak suda (150 ml) eritilerek içilir. Aç veya tok karnına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek yetmezliği:

Kreatin klerensi <30mL/dakika olan yetişkin hastalara sefdinir'in günlük 300 mg/gün doz'u verilmelidir.

Kronik hemodiyaliz hastalarına tavsiyen edilen başlangıç dozu birer gün ara ile 300 mg'dır (veya 7mg/kg/doz). Her hemodiyalizden sonra hastalara sefdinir'in 300 mg'ı verilmelidir. İzleyen dozlar birer gün ara ile 300 mg veya 7 mg/kg uygulanmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda sefdinir kullanımına dair yeterli bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Yenidoğanlarda ve 6 aylıktan küçük bebeklerde güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

**Geriatrik popülasyon:**

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

ELUCEF PLUS, sefdinir, diğer sefalosporinler veya ilacın içeriğindeki yardımcı 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. Sefdinir'e 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 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 antimikrobiyel 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 (kretain klerensi <30 mL/dak) sefdinir'in yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu önerilen dozu takip edilebileceğinden sefdinir'in total günlük dozu azaltılmalıdır.

#### *Sodyum uyarısı*

Bu tıbbi ürün her dozunda 145,5 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **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:

Probenesid diğer beta laktam antibiyotiklere etki ettiği gibi sefdinir'in de renal atılımını inhibe ederek EAA'yı iki katına çıkartır, doruk plazma sefdinir seviyeleri %54 oranında arttırır ve görünen eliminasyon yarı ömrünü %50 oranında uzatır.

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.

#### **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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### **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 kullanımına etkisi**

ELUCEF PLUS'ın araç ve makine kullanımını 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, başağrısı, 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

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: 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 hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Lökore (kadınlarda), moniliyazis

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağız kuruluğu, iştah azalması

## **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, konjuktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eksfoliatif 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, ezonofilik 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.

## **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  $\beta$ -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 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: J01DD

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.

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. Genel olarak kromozomal aracılı tip 1 beta-laktamazlara karşı etkinliği ise daha düşüktür. Klavulanik asidin ELUCEF PLUS formülasyonundaki varlığı, sefdiniri beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve sefdinirin etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyide içine alacak şekilde genişletir.

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 influenzaa* (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*, *Prtoeus mirabilis*.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

Sefdinir'in temel farmakokinetik parametreleri Tablo 1'de sunulmaktadır:

<b>Tablo 1.</b> Sefdinir'in farmakokinetik parametreleri	
T <sub>max</sub>	3 saat
F	~%20
PPB	%61-%73
Vd	1.6-2.1L/kg
F <sub>e</sub>	%13-%23
T <sub>1/2</sub>	~1.5 saat

Sefdinir absorpsiyonunun oranı ve uzunluğu, hafif yağlı bir yemekle veya yemekten bir saat sonra alınmasıyla biraz değişmesine rağmen; yemek, biyoyararlanımda klinik olarak anlamlı bir etki meydana getirmemektedir.

Sefdinir'in farmakokinetikleri, insanlarda 200-400mg arası oral dozlarda lineer ve dozdan bağımsız olarak karakterizedir. Normal renal fonksiyonlu erişkinlerde günde bir ya da iki kere verilmesiyle ilaç birikimi meydana gelmemektedir. Çoklu doz verilmesinin ardından farmakokinetik parametreler tekli doz verilmesinden sonraki şekline benzemektedir.

#### Emilim:

Maksimum plazma sefdinir konsantrasyonları, alınmasını takiben 2 ila 4 saatte meydana gelmektedir. Plazma sefdinir konsantrasyonları dozla beraber artar. Sefdinirin tahmini biyoyararlanımı, 300mg alımından sonra %21, 600mg alımından sonra %16'dır. 300 ve 600mg sefdinir oral verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

<b>Tablo 2.</b> Sefdinirin yetişkinlere verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri (4)			
<b>Doz</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub> (sa)</b>	<b>AUC (µg-sa/mL)</b>
300mg	1.60 (0.55)	2.9 (0.89)	7.05 (2.17)
600mg	2.87 (1.01)	3.0 (0.66)	11.1 (3.87)

Erişkinlerde yapılan çalışmalara göre, <30µg/mL'ye kadar kreatinin klerensi olan kişilerde doz değişimi gerekmemektedir. Sefdinir, çocuklarda oral yolla alımı takiben yaklaşık 2 saat gibi hızlı bir şekilde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Hafif yağlı yemeklerle birlikte alındığında sefdinirin  $C_{maks}$ 'ı ve AUC'si sırasıyla %16 ve %10 oranında azalmaktadır. Bu düşüşler, klinik olarak anlamlı değildir; dolayısıyla sefdinir yemeklerle birlikte alınabilir.

Klavulanik asit oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe olur.

#### Dağılım:

Sefdinir'in erişkinlerdeki ortalama dağılım hacmi (Vd) 0.35L/kg ( $\pm 0.29$ )'dır. Pediatrik popülasyonda (6 ay-12 yaş) sefdinir'in dağılım hacmi 0.67L/kg ( $\pm 0.38$ )'dir.

#### Deri vezikülü:

Yetişkin bireylerde 300 ve 600 mg sefdinir alınımı takiben 4 ile 5. saatlerde medyan maksimal vezikül sıvı konsantrasyonun sırasıyla 0.65 (0.33 ile 1.1) ve 1.1 mcg/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 mcg/mL (0.22 ile 0.80) ve ortalama sinüs doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %24'ne ( $\pm 8$ ) eş değerdi.

#### Sinüs doku:

Elektif maksiler ve etmoid sinus cerrahisi olan yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımını takiben 4. saatte medyan sinüs doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla  $< 0.12$  ( $< 0.12$  ile 0.46) ve  $< 0.21$  (0.12 ila 2.0) mcg/mL'dır. Ortalama bademcik doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %16'sına ( $\pm 20$ ) eş değerdi.

#### Akciğer dokusu:

Tanı bronskopiye giren yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımından 4. saat sonra medyan bronşiyal mukoza sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0.78 ( $< 0.06$  ile 1.33) ve 1.14 ( $< 0.06$  ile 1.92) mcg/mL ve plazma konsantrasyonları %31( $\pm 18$ )'dir. Respektif medyan epitelyum katman sıvı konsantrasyonları ise sırasıyla 0,29 ( $< 0.3$  ile 4.73) ve 0.49 ( $< 0.3$  ile 0.59) ve plazma konsantrasyonunu %35 ( $\pm 83$ )'dir.

#### SSS:

Sefdinir'in sereorospinal sıvıya nüfuz ettiğine dair veri bulunmamaktadır.

### Protein Bağlanması:

Sefdinir, erişkinlerde ve çocuklarda %60 ila %70 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Bağlanma, konsantrasyondan bağımsızdır.

Klavulanik asit'in proteinlere bağlanma oranı ise %22-30'dur. Klavulanik asit akciğerler, idrar, plöral ve peritoneyal sıvılar içinde dağılırlar.

### Biyotransformasyon:

Sefdinir, etkin bir şekilde metabolize edilmez. Aktivite primer olarak ana ilaçtan kaynaklanır.

Klavulanik asit kapsamlı bir şekilde metabolize edilir, ancak mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. 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:

Sefdinir, ortalama 1.7 ( $\pm 0.6$  sa)'lik  $t_{1/2}$  ile primer olarak renal yolla değişmeden atılır. Normal renal fonksiyonlu sağlıklı kişilerde, renal klerens 2.0 ( $\pm 1.0$ ) mL/dk/kg'dır. 300 ve 600mg'lık doz alımını takiben idrar ile değişmeden atılan miktar sırasıyla %18,4 ( $\pm 6,4$ ) ve 11.6 ( $\pm 4,6$ )'dir.

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

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sefdinir'in farmakokinetikleri, insanlarda 200-400mg arası oral dozlarda lineer ve dozdan bağımsız olarak karakterizedir.

## **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 (CLcr) 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  $C_{max}$  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.

#### Geriatric hastalarda:

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.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Trometamol

Sitrik Asit Anhidr

Sodyum Hidrojen Karbonat

P.V.P.K-30 (Kollidon K-30)

Sodyum Klorür

Polietilenglikol 6000

Beta karoten %1 CWS

Sukraloz (E955)

Limon Aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

### **6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği**

20 efervesan tablet plastik tüp / silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### **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 Asfaltı Florya İş merkezi

No: 88 Blok: No:6

Bakırköy / İstanbul

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: [info@mentisilac.com.tr](mailto:info@mentisilac.com.tr)

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

227/22

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

İlk ruhsat tarihi: 02.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**