KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
CEMPES 125 mg/5 mL oral süspansiyon için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her 5 mL süspansiyon 125 mg sefdinir içerir.
Yardımcı maddeler:
Her 5 mL'sinde
Pudra şekeri 3010,5 mg
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Oral süspansiyon için toz
Kremsi-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,

www.ilac101.com

Pediatrik 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) Tonsilitte/ 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) Tonsilitte / 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,

www.ilac101.com

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.

Geriyatrik popülasyon:
Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Pediyatrik Popülasyon:
Sefdinir 6 aylıktan küçük bebeklere verilmemelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar
Sefdinir sefalosporin grubu ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

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 epinefrin, intravenöz sıvı

www.ilac101.com

uygulaması, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedaviyi, oksijen verilmesini ve hava yolların 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)

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, yardımcı madde olarak pudra şekeri içerdiğinden, nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiasitler (alüminyum veya magnezyum içerenler):
Sefdinir 300 mg kapsül antiasitlerle beraber alındığında absorbsiyon 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 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.

www.ilac101.com

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 %31oranında 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 kullanılanarak idrarda keton araştırması yapılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar çıkabilirken, nitroferrisiyanid kullanılan 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.

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)
CEMPES'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

www.ilac101.com

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
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
Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi olduğu bildirilmemiştir.

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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan
(≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥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: Uykusuzlık, uyku hali, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Karın ağrısı, mide bulantısı, diyare
Yaygın olmayan: Midede gaz, kusma, hazımsızlık, kabızlık, anormal dışkı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Deri döküntüsü, kaşıntı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Vajinit (kadınlarda), vajinal moniliyazis (kadınlarda)
Yaygın olmayan: Lökore (kadınlarda), moniliyazis

www.ilac101.com

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, alkalin 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 laboratuar testlerinin değişimi rapor edilmiştir; şok, anaflaksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal ödem, boğulma hissi, serum hastalığı reaksiyonları, konjuktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eksfoliatif dermatitit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestazis, fulminat hepatit, hepatik yetmezlik, sarılık, amilaz artışı, akut enterokolit, kanlı ishal, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, pansitöpeni, granülositöpeni, lökopeni, trombositöpeni, idiyopatik trombositöpenik purpura, hemolitik anemi, akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, ezonofilik pnömoni, idiyopatik interstiyel pnömoni, ateş, akut renal yetemezlik, 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.

www.ilac101.com

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller/3. kuşak sefalosporinler
ATC kodu: J01DD15

CEMPES, 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*'a 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.

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 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)

www.ilac101.com

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 (<009-0,94) 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 ($t_{½}$) 1,7 (±0,6) saattir.

Eliminasyon:
Normal böbrek fonksiyonlarına sahip sağlıklı yetişkinlerde 300 ve 600 mg doz alımından sonra renal klerens 2,0 (±1,0) mL/dk/kg ve oral klerens sırasıyla 11,6 (±6,0) ve 15,5 (±5,4) mL/dk/kg 'dır. 300 ve 600 mg dozdan sonra idrar ile değişmeden atılan miktar sırasıyla % 18,4 (±6,4) ve % 11,6 (±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.

www.ilac101.com

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) düşüşlere orantılıdır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonu yüksek ve uzun süre kalmaktadır. CLcr 30 ve 60 mL/dak olan kişilerin Cmax ve $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar. CLcr < 30 mL/dak olan kişilerin Cmax'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 t½ '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) Cmax % 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 ± 0.6 saat'e karşın gençlerde 1,8 ± 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 güvenlilik 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/m^2/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda fertilite ve üreme performansı etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m^2/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

www.ilac101.com

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 zamkı
Guar zamkı
Sodyum benzoat
Sitrik asit (susuz)
Çilek aroması
Krema aroması
Sodyum sitrat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

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 atık materyaller "Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol 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

233/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.07.2011
Ruhsat yenileme tarihi: -

www.ilac101.com

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ