

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RODİNİR 300 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsülde;

#### Etkin madde:

Sefdinir 300 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASOTİK FORM

Kapsül

Beyaz veya beyazımsı homojen toz içeren, siyah renk kapak ve gri renk gövdeden oluşan sert jelatin kapsüller

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

RODİNİR kapsül, aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Ergen ve yetişkinlerde:

- Toplum kökenli pnömoni; *Haemophilus influenza* (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,
- Kronik bronşitin akut alevlenmelerinde; *Haemophilus influenza* (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,
- Akut maksiller sinüzit; *Haemophilus influenza* (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,
- Farenjit / Tonsillit; A grubu beta-hemolitik streptokok'un (*Streptococcus pyogenes*) neden olduğu tonsillofarejit 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* (beta-laktamaz 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:**

##### **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 kullanılır.
- 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 Tonsillitte / 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:**

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

RODİNİR yemeklerden önce ya da sonra kullanılabilir.

##### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klirensi 30 mL/dakika üzerinde olan kişilerde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yetişkinlerde; kreatinin klirensi <30 mL /dakika ise günde bir kez 300 mg,

Çocuklarda; kreatinin klirensi <30 mL /dakika/1,73 m<sup>2</sup> 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.

**Pediyatrik popülasyon:**

Sefdinir 6 aylıktan küçük bebeklere verilmemelidir.

6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda uygun olan doz ve farmasötik dozaj şekillerin kullanılması önerilir.

**Geriatrik popülasyon:**

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Sefdinir, sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Sefdinir tedavisine başlamadan önce hastanın sefdinir, diğer sefalosporinler, penisilinler veya diğer ilaçlara aşırı hassasiyeti 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 reaksiyonu epinefrin, intravenöz sıvı uygulaması, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedavisi ve oksijen verilmesi ile hava yolu açılması gerekebilir.

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 bağırsağın 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 süresince süper enfeksiyon oluşursa, uygun alternatif tedavi uygulanmalıdır.

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 ilaç veya demir içeren 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 çıkabilirken, nitroferrisiyanid kullanılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar çıkmamaktadır.

Sefdinir tedavisi sırasında, Benedict solüsyonu veya Fehling solüsyonu kullanılarak yapılan idrarda glukoz ölçümünde yanlış pozitif reaksiyonlara neden olabilir. Enzimatik glukoz oksidaz enzimine dayalı testlerinin kullanımı önerilir.

Sefalosporinler genellikle pozitif 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)**

RODİNİR'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda/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**

Günlük maksimum doz olan 600 mg uygulamayı takiben, anne sütünde sefdinir saptanmamıştır.

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

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

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi bildirilmemiştir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Sefdinirin (600 mg/gün) güvenlik profili 3841 yetişkin ve adolesan hastalarla yapılan klinik çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. Görülen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve sınırlıdır. Hiçbir ölüm veya kalıcı sakatlık sefdinir ile ilişkilendirilmemiştir.

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 dışkı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Cilt döküntüsü, kaşıntı

### **Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Lökore (kadınlarda)

### **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: İdrar proteininde artma, idrardaki lökosit hücrelerinde artış, gama-glutamil transferaz (GGT) seviyesinde artış, lenfosit sayılarında artma ve azalma, mikrohematuri artışı

Yaygın olmayan: Glukoz seviyelerinde artma ve azalma, idrarda glukoz seviyelerinde artma, beyaz kan hücrelerinde artma ve azalma, karaciğer değerlerinde yükselme (AST, ALT, alkalin fosfataz), 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'sının artması, üre yoğunluğunun artması.

### **Pazarlama sonrası veriler:**

Japonya'da 1991 yılında sefdinirin pazarlama sonrası sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın istenmeyen olayların ve laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir; şok, anafaksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal ödem, boğulma hissi (serum hastalığı reaksiyonları) konjunktivit, stomatit, Stevens-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz, Eksfoliyatif Dermatit, Eritema Multiforme, Eritema Nodosum, akut hepatit, kolestaz, fulminan hepatit, hepatik yetmezlik, sarılık, amilaz artışı, akut enterokolit, kanlı ishal, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, pansitopeni, granülositopeni, lökopeni, trombositopeni, idiyopatik trombositopenik purpura, hemolitik anemi, akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstisyel pnömoni, ateş, akut renal yetmezlik,

nefropati, 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, miyokardiyal 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; eposta: 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 5600 mg/kg uygulama yan etkiye neden olmamıştır. Diğer beta-laktam antibiyotiklerin doz aşımını takiben görülen belirtiler bulantı, kusma, epigastrik ağrı, diyare ve konvulsiyonlardır.

Sefdinir hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik antibakteriyeller/ 3. kuşak sefalosporinler

ATC kodu: J01DD15

RODİNİR, 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 ekstraselüler ortalama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

Mikrobiyoloji:

Sefdinirin aşağıdaki mikroorganizmaların birçok suşu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir:

### Aerobik Gram-Pozitif Mikroorganizmalar:

*Staphylococcus aureus* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil, metisiline dirençli suşlar hariç)

*Streptococcus pneumoniae* (sadece 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. Oral yoldan 300 mg ve 600 mg uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı sırasıyla %21 ve %16'dır. Sefdinir yemeklerden önce ya da sonra alınabilir.

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

Doz	C <sub>maks</sub> (mikrogram/mL)	t <sub>maks</sub> (sa)	EAA (mikrogram-sa/mL)
300 mg	1,6 (±0,55)	2,9 (±0,89)	7,05(±2,17)
600 mg	2,87 (±1,01)	3 (±0,66)	11,1(±3,87)

Çoklu doz uygulaması; böbrek fonksiyonu normal olanlarda günde tek doz veya iki kez uygulama ile sefdinir plazmada birikmez.

#### Dağılım:

Sefdinirin ortalama dağılım hacmi yetişkinlerde 0,35 L/kg (±0,29), çocuklarda (6 ay-12 yaş) 0,67 L/kg (±0,38) olarak saptanmıştır. Sefdinir hem yetişkinde hem çocuklarda plazma proteinlerine %60 ile %70 oranında bağlanır. Bağlanma 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<sub>maks</sub> 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 uygulamasından 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 doku:* Elektif maksiller ve etmoid sinus cerrahisi olan yetişkin hastalarda tek doz 300 ve 600 mg sefdinir uygulamasından 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 uygulamasından 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 %35'i (±83) olarak saptanmıştır.
- *Orta kulak sıvısı:* Akut bakteriyel otitis mediası olan pediatrik hastalara tek dozda 7mg/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 ( $\pm 15$ ) 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 eliminasyonu 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 olanlar:

Çeşitli seviyelerde böbrek fonksiyonu olan 21 kişiyle yapılan bir çalışmada, sefdinirin oral ve renal klirensindeki belirgin düşüşler yaklaşık olarak kreatinin klirensindeki ( $KL_{KR}$ ) düşümlere orantılıdır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonu uzun süre yüksek kalmaktadır.  $KL_{KR}$  30 ve 60 mL/dk olan kişilerin  $C_{maks}$ 'ı yaklaşık 2 kat,  $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 5 kat ve EAA ise 6 kat artar. Belirgin ciddi renal bozukluğu olan (kreatinin klirensi  $< 30$  mL/dak) hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir.

#### Hemodiyaliz:

Hemodiyalize giren 8 yetişkin hastanın sefdinir farmakokinetik verilerine göre diyalizin sefdinirin vücuttan %63 oranında attığı ve görünen eliminasyonun  $t_{1/2}$ 'si 16 saatten 3,2 saate azalttığı bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

### Karaciğer yetmezliği:

Sefdinir çoğunlukla böbreklerden elimine edildiğinden ve etkin bir şekilde metabolize olmadığından sefdinirin farmakokinetik çalışmaları karaciğer yetmezliği olan hastalarda yürütülmemiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması gerekmemektedir.

### Geriyatrik hastalarda:

Yaşın sefdinirin farmakokinetiği üzerine etkisi 19- 91 yaş aralığında olan 32 kişide tek doz 300 mg sefdinir alımından sonra incelenmiştir. Sefdinire sistematik maruz kalan yaşlı bireylerde (n=16)  $C_{maks}$  %44 ve EAA %86 oranında artmıştır. Bu artış sefdinirin klirensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Görünen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görünen eliminasyon  $t_{1/2}$ 'de fark edilebilir değişim gözlenmemiştir (yaşlılarda  $2,2 \pm 0,6$  saate karşın gençlerde  $1,8 \pm 0,4$  saat). Sefdinir klirensinin yaştan daha ziyade böbrek fonksiyonlardaki değişimle öncelikli olarak ilişkili olduğu görüldüğünden, şiddetli renal bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

### 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 karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir. V79 Çin hamsteri akciğer hücrelerinde bakteriyel ters mutasyon analizinde (Ames) veya hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) yerinde nokta mutasyon analizinde mutajenik etkiler görülmemiştir. V79 Çin hamsteri 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<sup>2</sup>/gün bazında 11 katı) kadar oral dozlarda fertilité ve üreme performansı etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazına göre 70 katı, mg/m<sup>2</sup>/gün bazında 11 katı) kadar oral dozlarda veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 0,7 katı, mg/m<sup>2</sup>/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  $\geq 100$  mg/kg/gün, sıçan dölünde  $\geq 32$  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**

Kalsiyum karboksimetil selüloz

Polioksil 40 stearat

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

*Kapsül yapısındaki yardımcı maddeler:*

Siyah demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır kaynaklı)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Rodindir 300 mg Kapsül, karton kutu içerisinde, 10, 14, 20 ve 28 kapsül içeren PVC-PE-PVDC/ Alu blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

### **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” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2018/3

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

İlk ruhsat tarihi: 12.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**