

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CEFTİNEX 250 mg/5 mL oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL süspansiyon 250 mg sefdinir içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL' sinde

Sukroz kafi miktar

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

Krem-sarı renkli, çilek ve krema aromalı, homojen granüle toz.

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 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 penisilin 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,

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 penisilin etkili olduğu gösterilmiştir.

c) 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:

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 (14 mg/kg) 10 gün, 2 yaşından büyük vakalarda 5-10 gün,

b) Tonsillitte / 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 (14 mg/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 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.

CEFTİNEX yemeklerden önce ya da sonra kullanılabilir.

Dozun doğru bir şekilde alınabilmesi için şişe ile birlikte verilen ölçü kaşığı kullanılmalıdır.

Süspansiyonun hazırlanması:

Süspansiyon hazırlanmadan önce, şişe kapalı iken ters çevrilip çalkalanarak toz gevşetilir/havalandırılır. Şişe üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar kaynatılmış, soğutulmuş su konarak iyice çalkalanır. Homojen (tamamı benzer özellikte) bir dağılım için 5 dakika beklenmelidir. Bu işlemin ardından şişe üzerindeki işaret çizgisine kadar tekrar su eklenir ve çalkalanır. Sulandırılmış süspansiyon kontrollü oda ısısında 10 gün saklanabilir. Her kullanımdan önce şişe iyice çalkalanmalıdır.

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 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.

Pediyatrik popülasyon:

Sefdinir 6 aylıktan küçük bebeklere verilmemelidir

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Sefdinir sefalosporin grubu antibiyotiklere 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 karşı 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 uygulaması, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedaviyi, oksijen verilmesini ve hava yolların açık tutulmasını gerektirebilir.

CEFTİNEX gibi antibakteriyel ajanların hepsi ile *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDİD) rapor edilmiştir ve ciddiyeti hafif diyareden ölümcül kolite 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 suşları morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekmektedir. Antibiyotik kullanımından 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*'ye karşı direkt olarak kullanılmaz ve tedaviye devam edilmeyebilir.

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

Geçici veya dirençli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30 mL/dk), yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu önerilen dozu takip edebileceğinden sefdinirin toplam günlük dozu azaltılmalıdır.

Sefalosporin ve aminoglikozid antibiyotikler, polimiksin B, kolistin veya yüksek doz kıvrım diüretikleri (örn. 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.

CEFTİNEX yardımcı madde olarak sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte kullanım:

Potansiyel nefrotoksik maddeler (aminoglikozid antibiyotikler, kolistin, polimiksin B, viomisin gibi) ve güçlü diüretikler (etakrinik asit, furosemid gibi) böbrek fonksiyon bozukluklarında artışa yol açar.

Antiasitler (alüminyum veya magnezyum içerenler):

300 mg sefdinirin alüminyum veya magnezyum içeren antiasitlerle birlikte kullanımı ile absorpsiyon hızı (C_{maks}) ve miktarı (EAA) yaklaşık %40 azalmaktadır. C_{maks} 'a erişme zamanı 1 saattir. 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 iki katına çıkmasına, sefdinir plazma doruk konsantrasyonunun %54 artmasına ve $t_{1/2}$ eliminasyonunun %50 uzamasına neden olur.

Demir içeren preparatlar ve yiyecekler:

60 mg elementer demir ($FeSO_4$ gibi) içeren terapötik preparatlar veya 10 mg elementer demir ile güçlendirilmiş vitaminler sefdinirin absorpsiyon zamanını sırasıyla %80 ve %31 azaltır. Eğer demir içeren preparatlar sefdinir tedavisi sırasında alınacaksa; sefdinir bu preparatların alınmasından en az 2 saat önce ya da sonra alınmalıdır.

Temel demir içeren yiyeceklerin (kahvaltıda demir içeren yağların) sefdinirin üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Sefdinir tedavisi alan hastaların feçesleri kırmızımsı renkte rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda, hastalar aynı zamanda demir içeren preparatlar almaktadır. Kırmızı renk, bağırsakta sefdinir ve sefdinirin parçalanmış ürünlerinin kombinasyonunun ve demirin absorbe olmayışından kaynaklı oluşmaktadır.

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 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

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

CEFTİNEX'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma 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:

Maksimum günlük doz olan 600 mg uygulamayı takiben, anne sütünde sefdinir saptanmamıştır. Sefdinir anne sütü ile atılmamaktadır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi olduğu bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sefdinirin (600 mg/gün) güvenlik profili 3841 yetişkin ve adolesan hastalarda 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. Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Moniliyaz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, uyku hal, 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

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:

İdrardaki protein seviyesinde artma, idrardaki lökosit sayısında artma, gama-glutamil transferaz (GGT) 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'sının artması, üre yoğunluğunun artması.

Pazarlama sonrası görülen istenmeyen etkiler

Japonya'da 1991 yılında sefdinirin pazarlama sonrası, sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın, istenmeyen olayların ve laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir; şok, anafilaksi 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 infarktüs, 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda sefdinirin doz aşımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Kemirgenlerdeki akut toksisite çalışmalarında, oral yoldan tek doz 5600 mg/kg uygulama yan etkiye neden olmamıştır.

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

Sefdinir hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Diğer sefalosporinlerle olduğu gibi, sefdinirin bakterisidal aktivitesi hücre duvarı sentezinin inhibisyonu ile meydana gelir. Sefdinir bazı beta-laktamaz enzimlerinin varlığında stabildir.

Sonuç olarak, penisilinlere ve bazı sefalosporinlere dirençli birçok organizma sefdinire duyarlıdır.

Sefdinir aşağıdaki mikroorganizmaların birçok suşu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Aerobik Gram-Pozitif Mikroorganizmalar:

Staphylococcus aureus (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Not: Sefdinir metisiline dirençli stafilokoklara karşı inaktiftir.

Streptococcus pneumoniae (yalnızca penisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus pyogenes

Staphylococcus epidermidis (yalnızca metisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus agalactiae

Viridans grubu streptokoklar

Not: Sefdinir *Enterococcus* ve metisiline dirençli *Staphylococcus* türlerine karşı inaktiftir.

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

Not: Sefdinir *Pseudomonas* ve *Enterobacter* türlerine karşı inaktiftir.

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 biyoyararlanımı %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} (mcg/mL)	t _{maks} (sa)	EAA (mcg. sa/mL)
7 mg/kg	2,3 (± 0,65)	2,2 (± 0,6)	8,31 (± 2,5)
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) mcg/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 (0,22-0,8) mcg/g olarak saptanmıştır. Ortalama tonsil doku konsantrasyonları karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının %24'ü (± 8) olarak saptanmıştır.

- *Sinüs dokusu:* Elektif maksiller ve etmoid sinüs cerrahisi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 saat sonra ortalama sefdinir konsantrasyonları $< 0,12$ ($< 0,12-0,46$) ve $0,21$ ($< 0,12-2$) mcg/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 $1,14$ ($< 0,06-1,92$) mcg/mL ve karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının %31'i (± 18) olarak saptanmıştır. Ortalama epitelyal sıvı konsantrasyonları $0,29$ ($< 0,3-4,73$) ve $0,49$ ($< 0,3-0,59$) mcg/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 $0,72$ ($0,14-1,42$) mcg/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, etkin bir şekilde metabolize olmaz. Aktivitesi primer olarak ana ilaca bağlıdır. Sefdinir temel olarak böbrekler yolu ile değişmeden 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 klirens 2 (± 1) mL/dk/kg ve oral klirens sırasıyla $11,6$ (± 6) 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 ($\pm 4,6$)'dir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sefdinirin farmakokinetikleri, insanlarda 200 – 400 mg arası oral dozlarda doğrusal ve dozdan bağımsız olarak karakterizedir.

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}) düşüşlerle orantılıdır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği

olan hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonu yüksek ve uzun süre 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/dk) hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir.

Hemodiyaliz:

Hemodiyalize giren 8 yetişkin hastanın sefdinir farmakokinetik verilerine göre, diyalizin sefdiniri vücuttan %63 oranında attığı ve görünen eliminasyonun $t_{1/2}$ 'yi 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 hastalar:

Yaşın sefdinirin farmakokinetiği üzerine etkisi 19-91 yaş aralığı olan 32 kişide tek doz 300 mg sefdinir alımından sonra incelenmiştir. Sefdinire sistemik maruz kalan yaşlı bireylerde (n= 16) C_{maks} %44 ve EAA %86 oranında artmıştır. Bu artış sefdinir 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 fonksiyonlarındaki değişimle öncelikli olarak ilişkili olduğu görüldüğünden, şiddetli renal bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Cinsiyet ve ırk:

Klinik farmakokinetik özelliklerin meta-analiz sonuçları (n= 217), ırk ve cinsiyetin sefdinir farmakokinetiği üzerine anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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/güne (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m²/gün bazında 11 katı) kadar oral dozlarda fertilité ve üreme performansını etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1000 mg/kg/güne (insan dozunun mg/kg/gün bazında göre 70 katı, mg/m²/gün bazında 11 katı) kadar oral dozlarda veya tavşanlarda 10 mg/kg/güne (insan dozunun mg/kg/gün bazında 0,7 katı, mg/m²/gün bazında 0,23 katı) 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

Sitrik asit anhidrus
Sodyum benzoat (E211)
Sodyum sitrat dihidrat
Ksantan zamk
Guar zamk (guar gallaktomannan)
Silika koloidal hidrat
Magnezyum stearat
Çilek esansı
Krema esansı
Sukroz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Sulandırılmış süspansiyon kontrollü oda ısısında 10 gün saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

HDPE opak beyaz kapaklı, işaret çizgisi bulunan amber renkli 100 mL cam şişede, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

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

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad.No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: (212) 365 15 00
Faks: (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

235/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.10.2011
Ruhsat yenileme tarihi: 08.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ