

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENCEF 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sefdinir.....600 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkte, homojen görünümlü, bir yüzü çentikli, oblong film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ENCEF film kaplı tablet, aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Ergen ve yetişkinlerde:

- Toplum kökenli pnömoni: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), *Streptococcus pneumoniae* (penisilin hassas suşların neden olduğu), *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu toplum kökenli pnömoni tedavisinde,
- Kronik bronşiolitin akut alevlenmelerinde: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), *Streptococcus pneumoniae* (penisilin hassas suşların neden olduğu), *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu kronik bronşiotilin akut bakteriyel alevlenmelerinin tedavisinde,
- Akut otitis media; *Haemophilus influenza* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), *Streptococcus pneumonia* (penisilin hassas suşların neden olduğu), *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu akut otitis media tedavisinde,
- Akut maksiller sinüzit: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), *Streptococcus pneumoniae* (penisilin hassas suşların neden olduğu), *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu akut sinüzit tedavisinde,
- Akut farenjit/ akut tonsillofarenjit: A grubu beta-hemolitik streptokok'un (*Streptococcus pyogenes*) neden olduğu akut tonsillofarejit tedavisinde,
- 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.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 13 yaşından büyük çocuklarda tavsiye edilen doz ve tedavi süreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tüm enfeksiyonlarda toplam günlük sefdinir dozu 600 mg'dır.

Günde tek doz 10 gün kullanım, BID kullanım kadar etkilidir.

Ergen ve yetişkinlerde:

Enfeksiyon türü	Sefdinir Dozu	ENCEF 600 MG FİLM KAPLI TABLET	Tedavi süresi
Akut otitis media	300 mg 12 saat ara ile veya 600 mg günde tek doz	½ tablet 12 saat ara ile veya 1 tablet günde tek doz	5-10 gün
Toplum kaynaklı pnömoni	300 mg 12 saat ara ile	½ tablet 12 saat ara ile	10 gün
Kronik bronşiolitin akut alevlenmesi	300 mg 12 saat ara ile veya 600 mg günde tek doz	½ tablet 12 saat ara ile veya 1 tablet günde tek doz	5-10 gün
Akut sinüzit	300 mg 12 saat ara ile veya 600 mg günde tek doz	½ tablet 12 saat ara ile veya 1 tablet günde tek doz	10-14 gün
Farenjit (A grubu streptokokun neden olduğu)/Akut tonsillofarenjit)	300 mg 12 saat ara ile veya 600 mg günde tek doz	½ tablet 12 saat ara ile veya 1 tablet günde tek doz	5 gün 10 gün
Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	300 mg 12 saat ara ile	½ tablet 12 saat ara ile	10 gün

Uygulama şekli:

Tabletler bir bardak su ile ağızdan alınmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Yetişkinlerde; kreatinin klerensi < 30mL/dk ise günde bir kez 300 mg,

Çocuklarda; kreatinin klerensi<30 ml/dakika/1,73 m² ise 7 mg /kg (günlük en fazla 300 mg) olacak şekilde günde bir kez verilir.

Ayaktan tedavi edilen hastalarda kreatin klerensini (KLKr) ölçmek zordur. Aşağıdaki formül yetişkin hastalarda kreatinin klerensini (KLKr) ölçmek için kullanılabilir. Hesaplamaların geçerli olabilmesi için serum kreatin seviyeleri böbrek fonksiyonunun kararlı durumunu yansıtmalıdır.

Erkek hastalarda;

$$\text{Kreatin Klerensi} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times (140 - \text{yaş})}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}}$$

Kadın hastalarda yukarıdaki formüle göre bulunan değer 0,85 ile çarpılmalıdır.

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:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Sefdinir 6 aylıktan küçük bebeklere verilmemelidir.

6 ayın altındaki çocuklarda sefdinirin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. 6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda uygun olan doz ve farmasötik dozaj şekillerinin kullanılması önerilir. Vücut ağırlığı 43 kg ve üzerindeki veya 12 yaşından büyük çocuklar, maksimum günlük sefdinir dozu olan 600 mg'ı alabilirler.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

ENCEF, sefalosporin grubu ilaçlara, sefdinir veya ilacın içerisinde yer alan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sefdinir tedavisine başlamadan 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. Sefdinire karşı 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.

ENCEF 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 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 oluştuğu rapor edilen hastanın medikal öyküsü gerekmektedir.

CDİD oluştuğu 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 süperenfeksiyon 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 (kreatinin klerensi < 30 mL/dak.) sefdinirin yüksek ve uzatılmış plazma konsatrasyonu önerilen dozu takip edebileceğinden sefdinirin total günlük dozu azaltılmalıdır.

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.

ENCEF, uyarı gerektiren yardımcı madde içermemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte kullanım:

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

Antasitler:

300 mg sefdinirin alüminyum veya magnezyum içeren antasitlerle birlikte kullanımı ile yaklaşık % 40 oranında azalır. C_{maks} 'ına ulaşma süresi 1 saattir. Sefdinir alımından öncesinde veya sonrasında antasid alındığında sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin etki

göstermemektedir. Eğer antasitlerin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa antasitlerin sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Probenesid

Probenesid diğer beta-laktam antibiyotiklere etki ettiği gibi sefdinirin de renal atılımını inhibe ederek EAA'sını iki katına çıkarır, doruk plazma sefdinir seviyelerini %54 oranında artırır ve görünen eliminasyon yarı ömrünü % 50 oranında uzatır.

Demir içeren ilaç veya demir içeren yiyecekler:

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

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

Sefdinir alan bireylerin feçesleri kırmızımsı renkte rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda hastalar demir içeren ürünler almıştır. Kırmızı renk, bağırsakta sefdinir ve sefdinirin parçalanmış ürünlerinin kombinasyonun 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 çıkmaktadır.

Sefdinir tedavisi, Benedict solüsyonu veya Fehling solüsyonu kullanılarak yapılan idrarda glukoz ölçümü yanlış pozitif reaksiyonlara neden olabilir. Enzimatik glukoz oksidaz enzimine dayalı glukoz testlerin kullanılması 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)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımına yönelik bir uyarı bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Sefdinir için, gebeliklerde kullanımına ilişkin yeterli 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 doğrulamamaktadır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Hekim tarafından reçetelenmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sefdinirin tek doz 600 mg uygulanmasını takiben, anne sütünde bulunduğu tespit edilmemiştir. Sefdinir anne sütü ile atılmamaktadır.

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

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

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 sakatlıklar sefdinir ile ilişkilendirilmemiştir.

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: Uykusuzluk, uyku hali, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıkları

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

Amerikada 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, beyaz kan hücrelerinde artma, karaciğer değerlerinde yükselme (AST, ALT, alkalın fosfat), 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

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, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestaz, fulminat hepatit, hepatik yetmezlik, sarılık, amilaz artışı, akut enterokolit, kanlı ishal, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, pansitopeni, granülositopeni, lökopeni, trombositopeni, idiyopatik trombositopenik purpura, hemolitik anemi, akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstiyel pnömoni, ateş, akut renal yetmezlik, 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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Sefdinirin 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 antibiyotiklerin fazla kullanımı ile kusma, mide bulantısı, epigastik rahatsızlık, ishal ve zihin karışıklığı gibi toksik belirtiler ve semptomlar görülmektedir. Hemodiyaliz, böbrek rahatsızlığı olan bireylerde sefdiniri vücuttan hemen attığından ciddi zehirlenme olaylarının görülmemesinde yardımcı olmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: 3.kuşak sefalosporinler

ATC kodu: J01DD15

Sefdinir oral geniş spektrumlu, yarı sentetik, üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Sefdinir penisilinler gibi bir beta-laktam antibiyotiktir ve asıl etkinliği bakterisit etki göstermesidir. Penisilinler ve bazı sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalar sefdinire duyarlıdır. Sefdinir'in *S. aureus*'a ait penisilin bağlayan protein (PBP) 3,2,1 ve *E. faecalis*'a ait penisilin bağlayan protein (PBP) 2 ve 3 üzerine diğer sefalosporinlerden daha fazla etkinliği bulunmaktadır. Sefdinir çözünabilir mediyatörler ile nötrofil stimülasyonu sırasında, nötrofillerden ekstrasellüler ortama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

Sefdinir aerobik gram pozitif mikroorganizmalara etkindir:

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

Streptococcus pneumoniae (penisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus pyogenes

Staphylococcus epidermidis (yalnızca metisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus agalactiae

Streptokokların viridans grubu

Sefdinir aerobik gram negatif mikroorganizmalara etkindir:

Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Haemophilus parainfluenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Moraxella catarrhalis (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Citrobacter diversus

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Sefdinirin yetişkinlere verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri

Doz	C _{maks} (mcg/mL)	T _{maks} (sa)	EAA (mcg.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)

Erişkinlerde yapılan çalışmalara göre, <30 mcg/mL' ye kadar kreatinin klerensi olan kişilerde doz değişimi gerekmemektedir. Sefdinir, çocuklarda oral yolla alımı takiben yaklaşık 2 saat gibi hızlı bir şekilde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Hafif yağlı yemeklerle birlikte alındığında sefdinirin C_{maks}'ı ve EAA' sı sırasıyla % 16 ve % 10 oranında azalmaktadır. Bu düşüşler, klinik olarak anlamlı değildir; dolayısıyla sefdinir yemeklerle birlikte alınabilir.

Dağılım:

Sefdinirin erişkinlerdeki ortalama dağılım hacmi (Vd) 0,35 L/kg (±0,29)'dır. Pediatrik popülasyonda (6 ay-12 yaş) sefdinirin dağılım hacmi 0,67 L/kg (±0,38)'dir. Sefdinir, erişkinlerde ve çocuklarda %60 ila %70 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Bağlanma, konsantrasyondan bağımsızdır.

Deri vezikülü:

Yetişkin bireylerde 300 mg ve 600 mg sefdinir alımını takiben 4 ila 5. saatlerde, medyan maksimal vezikül sıvı konsantrasyonu sırası ile 0,65 (0,33-1,1) ve 1,1 (0,49-1,9) mcg/mL' dir.

Bademcik dokusu:

Elektif tonsilektomiye giren yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alımını takiben 4. Saatinde medyan bademcik doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0,25 (0,22-0,46) ve 0,36 (0,22-0,8) mcg/mL ve ortalama sinüs doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %24' ne (±8) eşdeğer bulunmuştur.

Sinüs doku:

Elektif maksiller ve etmoid sinüs cerrahisi olan yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alımını takiben 4. Saatinde medyan sinüs doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla <0,12 (< 0,12-0,46) ve 0,21 (< 0,12-2) mcg/mL' dir. Ortalama bademcik doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun % 16' sına (± 20) eşdeğer bulunmuştur.

Akciğer dokusu:

Tanı bronskopiye giren yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alınımindan 4. Saat sonra medyan bronşiyal sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0,78 ($< 0,06-1,33$) ve 1,14 ($< 0,06-1,92$) mcg/mL ve plazma konsantrasyonları % 31'i (± 18)' dir. Retrospektif medyan epitelyum katman sıvı konsantrasyonları ise sırasıyla 0,29 ($< 0,3-4,73$) ve 0,49 ($< 0,3-0,59$) mcg/mL ve plazma konsantrasyonu % 35 (± 83)' dir.

Serebrospinal sıvı:

Sefdinirin serebrospinal sıvıya nüfuz ettiğine dair veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Sefdinir, etkin bir şekilde metabolize edilmez. Aktivite primer olarak ilaçtan kaynaklanır. Sefdinir, ortalama 1,7 ($\pm 0,6$ sa)' lik $t_{1/2}$ ile primer olarak renal yolla değişmeden atılır.

Eliminasyon:

Normal renal fonksiyonlu sağlıklı kişilerde renal klerens 2 (± 1) mL/dk/kg' dır. 300 ve 600 mg' lık dozların alımını takiben belirgin oral klerens 11,6 (± 6) ve 15,5 ($\pm 5,4$) mL/dk/kg' dır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Çeşitli seviyelerde böbrek fonksiyonu olan 21 kişi ile yapılan bir çalışmada, sefdinirin oral ve renal klerensindeki belirgin düşüşler yaklaşık olarak kreatinin klerensindeki (KLKR) düşüşlere orantılıdır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonu yüksek ve uzun süre kalmaktadır. KLKR 30 ve 60 mL/dak olan kişilerin C_{maks} ve $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar. KLKR < 30 mL/dak olan kişilerin C_{maks} '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 sefdiniri vücuttan % 63 oranında attığı ve görünen eliminasyonun $t_{1/2}$ ' si 16 saatten 3,2 saat'e 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 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 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 klerensinin 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 meta analizinin sonuçları (N=217), cinsiyetin ve ırkın sefdinirin farmakokinetiği üzerine belirgin bir etkisinin 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/m²/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda fertilité ve üreme performansı etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m²/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 0,7 katı, mg/m²/gün bazında 0,23 katı)'e kadar oral dozlarda sefdinir teratojenik etki göstermemiştir. Tavşanlarda 10 mg/kg/gün maksimum tolere edilebilen dozda dölde yan etki olmaksızın maternal toksisite (kilo alımının azalması) gözlenmiştir. Azalmış vücut ağırlığı sıçan fetüslerinde ≥ 100 mg/kg/gün, sıçan dölünde ≥ 32 mg/kg/gün dozunda görülmüştür. Maternal üreme parametreleri, döl sağ kalımı, gelişim, davranış veya üreme fonksiyonu üzerinde etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Karmeloze kalsiyum

Mikrokristalin selüloz PH 102

Kroskarmeloze sodyum

Kolloidal susuz silika

Makragol stearat

Magnezyum stearat

Opadry 200F280000 Beyaz

Polivinil alkol (E1203)

Titanyum dioksit (E171)

Talk (E553b)
Makrogol/PEG 3350 (E1521)
Metakrilik asit kopolimer
Sodyum bikarbonat (E200 (ii))

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi opak PVC/PVDC ve alüminyum folyodan oluşan blister.
10 ve 20 tabletlik ambalajlarda 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"
"Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece-İstanbul
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2018/469

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.09.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ