KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CEFTİNEX 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Sefdinir 600 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Beyaz renkli, oblong, bikonveks, bir yüzü çentikli film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CEFTİNEX film kaplı tablet, aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Toplum kaynaklı akut pnömoni
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri
- Akut maksiler sinüzit
- Farenjit/Tonsilit
- Komplikasyonsuz deri enfeksiyonları

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.
Pnömoni veya deri enfeksiyonlarında günde iki kez uygulanmalıdır.

Enfeksiyon türü	Sefdinir dozu	CEFTİNEX 600 MG FİLM KAPLI TABLET dozu	Tedavi süresi
Toplum kökenli pnömoni	12 saat ara ile 300 mg	12 saat ara ile ½ tablet	10 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmeleri	12 saat ara ile 300 mg veya 24 saatte 600 mg	12 saat ara ile ½ tablet veya 24 saatte 1 tablet	5-10 gün 10 gün
Akut maksiller sinüzit	12 saat ara ile 300 mg veya 24 saatte 600 mg	12 saat ara ile ½ tablet veya 24 saatte 1 tablet	10 gün 10 gün
Farenjit/Tonsillit	12 saat ara ile 300 mg veya 24 saatte 600 mg	12 saat ara ile ½ tablet veya 24 saatte 1 tablet	5-10 gün 10 gün
Komplike olmamış deri enfeksiyonları	12 saat ara ile 300 mg	12 saat ara ile ½ tablet	10 gün

Uygulama şekli:
Tabletleri bir bardak su ile ağızdan alınız.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klerensi <30 mL/dk olan yetişkin hastalara günde bir defa 300 mg tablet verilmelidir.

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

Erkek hastalarda;

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

Kadın hastalarda yukarıdaki formüle göre bulunan değer 0.85 ile çarpılmalıdır.

Kronik hemodiyaliz hastalarına tavsiye edilen başlangıç dozu birer gün ara ile 300 mg'dır. Her hemodiyalizden sonra hastalara sefdinirin 300 mg'ı verilmelidir. İzleyen dozlar birer gün ara ile 300 mg uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Sefdinirin büyük bir bölümü metabolize edilmeden böbrekler yoluyla atıldığından ve önemli sayılacak derecede metabolize olmadığından, karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yürütülmemiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
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.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

CEFTİNEX, 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.

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 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 süperinfeksiyon gelişirse, uygun alternatif tedavi uygulanmalıdır.

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

Geçici veya dirençli böbrek bozukluğu hastalarda (kretain klerensi <30 mL/dak) sefdinirin yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu önerilen dozu takip edilebileceğinden 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.

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.

Antasidler:
300 mg sefdinirin alüminyum veya magnezyum içeren antasidlerle birlikte kullanımı ile Cmaks ve absorpsiyon oranı yaklaşık %40 oranında azalır. Cmaks'ına ulaşma süresi 1 saattir. Sefdinir alımından 2 saat öncesinde veya sonrasında antasid alındığında sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin etki göstermemektedir. Eğer antasidlerin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa antasidlerin sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Probenesid:
Probenesid diğer beta-laktam antibiyotiklere etki ettiği gibi sefdinirin de renal atılımını inhibe ederek EAA'sını iki katına çıkartır, doruk plazma sefdinir seviyelerini %54 oranında arttırır 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 çıkmamaktadır.

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 ve doğum kontrolü (kontraspesiyon) 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

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

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 (>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 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, pueperiyum 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 laboratuar 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, 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
Japonya da 1991 yılında sefdinirin 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 dermatit~~it~~, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestaz, 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, 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, üçücü 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 çözünebilir 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} (µg/mL)	t_{maks} (sa)	EAA (µg. sa/mL)
300 mg	1.60 (±0.55)	2.9 (±0.89)	7.05 (±2.17)
600 mg	2.87 (±1.01)	3.0 (±0.66)	11.1 (±3.87)

Erişkinlerde yapılan çalışmalara göre, <30 µg/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 Cmaks'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. Pediyatrik 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 alınımı 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 alınımı takiben 4. Saatinde medyan bademcik doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0.25 (0.22-0.46) ve 0.36 (0.22-0.80) 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 alınımını takiben 4. Saatinde medyan sinüs doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla <0.12 (< 0.12-0.46) ve 0.21 (< 0.12-2.0) 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 alınımından 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 (±0.6 sa)' lik t ½ ile primer olarak renal yolla değişmeden atılır.

Eliminasyon:
Normal renal fonksiyonlu sağlıklı kişilerde renal klerens 2.0 (±1.0) mL/dk/kg' dır. 300 ve 600 mg' lık dozların alımını takiben belirgin oral klerens 11.6 (±6.0) ve 15.5 (±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 (KL_{KR}) düşüşlere 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/dak olan kişilerin C maks ve $t_{1/2}$'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar. KL_{KR} < 30 mL/dak olan kişilerin Cmaks'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 ± 0.6 saat'e karşın gençlerde 1.8 ± 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 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/m^2 /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

Kalsiyum karboksimetilselüloz
Mikrokristalin selüloz
Polioksil 40 stearat
Kolloidal anhidrus silika
Magnezyum stearat
Methocel E5
Titanyum dioksit
Polietilenglikol 400

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^oC'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10, 14 ve 20 tablet içeren Al / PVC / PE / PVDC blisterlerde, 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: +90 (212) 365 15 00
Fax: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

253/41

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ