

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MENACEF 125 mg/5 mL oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL süspansiyon etkin madde olarak 125 mg Sefdinir içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL'inde

Sodyum benzoat	5 mg
Sodyum sitrat	3 mg
Şeker	2801.25 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3- FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Çok hafif krem renkten hafif krem renge değişebilen çilek aromalı granüler toz.

4- KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MENACEF, aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

Akut bakteriyel otitis media: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar.

Akut maksiller sinüzit: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar.

Akut bakteriyel rinosinüzit: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (yalnızca penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar.

Farenjit / Tonsillit: *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar.

Komplikasyonsuz deri enfeksiyonları: *Staphylococcus aureus* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Tüm enfeksiyonlar için toplam günlük doz 14 mg/kg'dır.

Günlük maximum doz 600 mg'dır.

10 gün boyunca günde tek doz uygulama, günde iki kez uygulama ile eşit etkinliktedir. Deri enfeksiyonlarında günde tek doz uygulama çalışılmadığından, MENACEF bu enfeksiyonda günde iki kez uygulanmalıdır. 6 ay-12 yaş arası pediyatrik hastalarda önerilen doz ve tedavi süreleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Enfeksiyon türü	Doz	Tedavi süresi
Akut bakteriyel otitis media	7 mg/kg 12 saat ara ile veya 14 mg/kg günde tek doz	5-10 gün 10 gün
Akut maksiller sinüzit	7 mg/kg 12 saat ara ile veya 14 mg/kg günde tek doz	10 gün 10 gün
Farenjit / Tonsillit	7 mg/kg 12 saat ara ile veya 14 mg/kg günde tek doz	5-10 gün 10 gün
Komplikasyonsuz deri enfeksiyonları	7 mg/kg 12 saat ara ile	10 gün

MENACEF'in her 5 mL'sinde 125 mg sefdinir içeren süspansiyon formu için önerilen doz şeması aşağıdaki tabloda sunulmuştur:

Vücut ağırlığı	Önerilen doz şeması (125 mg/5 ml için)
9 kg	2.5 mL 12 saat ara ile veya 5 mL günde tek doz
18 kg	5 mL 12 saat ara ile veya 10 mL günde tek doz
27 kg	7.5 mL 12 saat ara ile veya 15 mL günde tek doz
36 kg	10 mL 12 saat ara ile veya 20 mL günde tek doz
≥43 kg*	12 mL 12 saat ara ile veya 24 mL günde tek doz

*43 kg ve üzerindeki çocuklar maksimum günlük doz olan 600 mg'ı alabilirler.

Uygulama şekli:

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

MENACEF yemeklerden önce ya da sonra kullanılabilir.

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

Süspansiyonun hazırlanması:

Şişe üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar kaynatılmış, soğutulmuş su konur ve iyice çalkalanır. Homojen bir dağılım için 5 dakika beklenmelidir. Bu işlemin ardından şişe üzerindeki işaret çizgisine kadar su eklenerek tekrar çalkalanır. Çalkalama işleminden sonra süspansiyon, kontrollü oda sıcaklığında 10 gün saklanabilir. Şişe sıkıca kapatılmalı ve her kullanımdan önce süspansiyon iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda veya hemodiyaliz hastalarında dozun tekrar ayarlanması gerekmektedir.

Kreatinin klerensi <30 mL/dk olan erişkin hastalarda sefdinir 300 mg/gün olarak uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz uygulaması sefdinirin vücuttan uzaklaştırılmasına neden olur. Kronik olarak hemodiyaliz yapılan hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu gün aşırı 300 mg veya 7 mg/kg'dır.

Her hemodiyaliz sonrasında 300 mg (veya 7 mg/kg) uygulanmalıdır. İzleyen dozlar gün aşırı 300 mg (veya 7 mg/kg) olmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler/Hastalardaki karakteristik özellikler).

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 duyulmaz.

Pediyatrik popülasyon: 6 ayın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. 6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda pozoloji bölümünde belirtildiği şekilde kullanılmalıdır. Vücut ağırlığı \geq 43 kg veya 12 yaşından büyük çocuklar, maksimum günlük sefdinir dozu olan 600 mg'ı alabilirler.

Geriatrik popülasyon: Sefdinir klerensinin yaş ile olan ilgisinden daha çok böbrek fonksiyonu ile ilgisinin olduğu gösterildiğinden böbrek bozukluğu olmayan yaşlılarda doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur. Erişkinler için tablet formunun kullanılması önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MENACEF, sefalosporin grubu antibiyotiklere ya da ilacın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen bir alerjisi 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 yollarının açık tutulmasını gerektirebilir.

Sefdinir 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.

CDID olduğu şüpheli veya kesinleşmişse, devam edilen antibiyotik tedavisi *C. difficile*'e 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 klerensi < 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.

Bu tıbbi ürün her 5 ml'lik dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

MENACEF, yardımcı madde olarak şeker içerdiğinden nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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.

Antiasidler (alüminyumveya magnezyum içerenler):

300 mg Sefdinir alüminyum ve magnezyum içeren antasitlerle beraber alındığında, sefdinirin absorpsiyon hızı (C_{maks}) ve miktarı (EAA) yaklaşık %40 oranında 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 de böbrekten atılımını inhibe ederek EAA'nın yaklaşık ikiye katlanmasına, sefdinir plazma doruk konsantrasyonunun %54 artmasına ve $t_{1/2}$ eliminasyonunun %50 uzamasına neden olur.

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.

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

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

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

MENACEF'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 etkileri

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: Moniliyazis

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: 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-glutamik transferaz (GCT) seviyesinde artma, lenfosit sayısında artma veya azalma, mikrohematüri artışı

Yaygın olmayan: Glukoz seviyelerinde artma veya azalma, idrarda glukoz seviyelerinde artma, beyaz kan hücrelerinde artma ve azalma, beyaz kan hücrelerinde artma, karaciğer değerlerinde (AST, ALT, 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'nın 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, anaflaksi 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 etkilerin 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 grubu: 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.

Mikrobiyoloji:

Sefdinirin aşağıdaki mikroorganizmalar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir:

Aerobik Gram-Pozitif Mikroorganizmalar:

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

Streptococcus pneumoniae (yalnızca penisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus pyogenes

Staphylococcus epidermidis (yalnızca metisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus agalactiae

Streptokokların viridans grubu

Aerobik Gram-Negatif Mikroorganizmalar:

Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Haemophilus parainfluenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Moraxella catarrhalis (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Citrobacter diversus

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sefdinir kandaki en yüksek yoğunluğunu 1.8 saat boyunca sürdürebilmektedir. Daha sonra kandaki ilaç düzeyi düşse de plazma proteinlerine yüksek oranda (%70) bağlanması sayesinde bakteriler üzerindeki etki 18-26 saat boyunca devam edebilmektedir. Sefdinir etkisini zamana bağlı değil, doza bağlı gösteren antibiyotikler grubundandır. Bu nedenle günde bir kez yüksek bir kan değerine ulaşması, etkisinin 24 saat sürmesi için yeterlidir.

Emilim:

Sefdinir oral uygulamadan 2-4 saat sonra plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşır. Sefdinir süspansiyonun tahmin edilen mutlak biyoyaralanımı %25'tir. Sefdinir yemeklerden önce ya da sonra alınabilir.

Sefdinir süspansiyonun 6 ay-12 yaş çocuklara tek doz uygulamasından sonra elde edilen ortalama sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Doz	C _{maks} (mikrogram/mL)	t _{maks} (sa)	EAA (µg. sa/mL)
7 mg/kg	2.30 (±0.65)	2.2 (±0.6)	8.31 (±2.50)
14 mg/kg	3.86 (±0.62)	1.8 (±0.4)	13.4 (±2.64)

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) ve çocuklarda (6 ay-12 yaş) 0.67 L/kg (±0.38) olarak saptanmıştır. Sefdinir hem yetişkinlerde hem de çocuklarda plazma proteinlerine %60 ila %70 oranında bağlanır; bağlanma oranları konsantrasyondan bağımsızdır.

• *Deri vezikülü:* Yetişkinlere 300 ve 600 mg sefdinir uygulamasından 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) µg/mL olarak saptanmıştır. Ortalama vezikül C_{maks} ve EAA değerleri karşılık gelen plazma değerlerinin %48 (±13) ve %91 (±18)'i olarak saptanmıştır.

• *Tonsil dokusu:* Elektif tonsillektomi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 4 saat sonra ortalama sefdinir konsantrasyonları 0.25 (0.22-0.46) ve 0.36 (0.22-0.80) µg/g olarak saptanmıştır. Ortalama tonsil doku konsantrasyonları karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 24 (±8)'ü olarak saptanmıştır.

• *Sinüs dokusu:* Elektif maksiller ve etmoid sinüs cerrahisi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulamasından 4 saat sonra ortalama sefdinir konsantrasyonları <0.12 (<0.12-0.46) ve 0.21 (<0.12-2.0) µg/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) µg/mL olarak saptanmış karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının %31'i (±18) olarak saptanmıştır. Ortalama epitelyal sıvı konsantrasyonları 0.29 (<0.3-4.73) ve 0.49 (<0.3-0.59) µg/mL olarak saptanmış ve karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 35'i (±83) olarak saptanmıştır.

- *Orta kulak sıvısı:* Akut bakteriyel otitis mediası olan pediyatrik 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) µg/mL'dir. Ortalama orta kulak sıvı konsantrasyonları karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 15'i (±15) olarak saptanmıştır.
- *Beyin omurilik sıvısı:* Sefdinirin serebrospinal sıvıya geçişi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Sefdinir kayda değer oranda metabolize olmaz. Aktivitesi ana ilaca bağlıdır. Sefdinir temel olarak böbrekler yolu ile atılır ve ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 1.7 (±0.6) saattir.

Eliminasyon:

Normal böbrek fonksiyonlarına sahip sağlıklı yetişkinlerde 300 ve 600 mg doz alımından sonra renal klerens 2.0 (±1.0) mL/dk/kg ve oral klerens sırasıyla 11.6 (±6.0) ve 15.5 (±5.4) mL/dk/kg'dır. 300 ve 600 mg dozdan sonra idrar ile değişmeden atılan miktar sırasıyla % 18.4 (±6.4) ve % 11.6 (±4.6)'dır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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 klerensindeki belirgin düşüşler yaklaşık olarak kreatin klerensindeki (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 (kreatin klerensi <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 klerensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Görünen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görünen eliminasyon $t_{1/2}$ 'de fark edilebilir değişim gözlenmemiştir (yaşlılarda 2.2 ± 0.6 saate karşın gençlerde 1.8 ± 0.4 saat). Sefdinir klerensinin 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 ırk ve cinsiyetin sefdinir farmakokinetiği üzerine anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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 performansı etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1000 mg/kg/güne (insan dozunun mg/kg/gün bazına göre 70 katı, mg/m²/gün bazında 11 katı) 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) 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

Susuz sitrik asit
Sodyum sitrat
Ksantan gum
Sodyum benzoat
Guar gum
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Çilek aroması
Şeker

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan ve nemden koruyunuz.
Sulandırıldıktan sonra 25°C'de 10 gün süre ile saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Pilfer-proof plastik kapaklı, amber renkli 125 mL Tip III cam şişe (100 mL çizgili), ½ ve ¼ işaretli 5 ml'lik PP ölçü kaşığı ve kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

Pak İş Merkezi

Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok. No: 5/1

34349 Gayrettepe - İstanbul

Tel: 0212 337 38 00

Faks: 0212 337 38 01

8. RUHSAT NUMARASI

2015/211

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-