KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİCEF 300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 300 mg sefdinir içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Beyaz renkli, oval şekilli, bikonveks, çentiksiz film kaplı tabletler

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 penisilinin etkili olduğu gösterilmiştir.
e. Komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları*; Staphylococcus aureus* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ergen ve yetişkinlerde:
a. Toplum kaynaklı pnömonide; günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) 10 gün,

b. Kronik bronşitin akut alevlenmesinde; günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) veya tek doz şeklinde (600 mg) 5-10 gün,
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. Tonsilitte / 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:
TRİCEF yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klirensi 30 ml /dakika üzerinde olan kişilerde doz ayarlamasına gerek yoktur.
Yetişkinlerde; kreatinin klirensi <30 ml/dakika ise günde bir kez 300 mg olacak şekilde günde bir kez verilir.

Kronik hemodiyaliz tedavisinde olan yetişkinlerde sefdinir 300 mg olacak şekilde gün aşırı verilmelidir. Hemodiyaliz, sefdiniri vücuttan uzaklaştırdığından her hemodiyaliz sonrasında yetişkinlerde 300 mg doz verilmeli ve sonraki dozlar gün aşırı şeklinde devam edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:
Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Sefdinir 6 aylıktan küçük bebeklere verilmemelidir.

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

TRİCEF, sefdinir veya ilacın içerisinde yer alan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sefdinir tedavisine başlanmadan önce hastanın sefdinir, diğer sefalosporinler, penisilinler veya diğer ilaçlara 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.

TRİCEF 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 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 klirensi < 30 mL/dk) sefdinirin yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu 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.

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.

Antiasitler:
300 mg sefdinirin alüminyum veya magnezyum içeren antiasitlerle birlikte kullanımı ile C_{maks} ve absorpsiyon oranı yaklaşık % 40 oranında azalır. C_{maks}'ına ulaşma süresi 1 saattir. Sefdinir alımından 2 saat öncesinde veya sonrasında antiasit alındığında sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin etki göstermemektedir. Eğer antiasitlerin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa 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 terapötik demir takviyesi veya esansiyel 10 mg demir içeren vitaminler ile birlikte alındığında sefdinirin absorbsiyonu sırasıyla % 80 ve % 31

oranında azalır. Eğer probenesidin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa probenesid, 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 testlerinin 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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımına yönelik bir uyarı bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Sefdinir için, gebelikte 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.

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 potansiyel bir risk ortaya koymamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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 sakatlık sefdinir ile ilişkilendirilmemiştir.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın (>1/10), yaygın (>1/100 ile <1/10), yaygın olmayan (>1/1.000 ile <1/100), seyrek (>1/10.000 ile <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

Amerika'da sefdinir ile yürütülen çalışmalarda sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir;

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

Yaygın olmayan: Glukoz seviyesinde 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 seviyesinde artma, laktat dehidrogenaz 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, anafilaksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal ödem, boğulma hissi (serum hastalığı reaksiyonları) konjonktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestaz, fulminan hepatit, hepatik yetmezlik, sarılık, amilaz artışı, akut enterokolit, kanlı ishal, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, pansitopeni, granülositopeni, lökopeni, trombositopeni, idiyopatik trombositopenik purpura, hemolitik anemi, akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstisyel pnömoni, ateş, akut renal yetmezlik, nefropati, kanama eğilimi, koagülasyon bozukluğu, yaygın intravasküler koagülasyon, üst GI kanama, peptik ülser, ileus, bilinç kaybı, alerjik vaskülit, olası sefdinir-diklofenak etkileşimi, kalp yetmezliği, göğüs ağrısı, miyokardiyal enfarktüs, hipertansiyon, rabdomiyoliz ve istemsiz hareketler.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda sefdinirin doz aşımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Diğer beta-laktam antibiyotiklerin doz aşımını takiben görülen belirtiler bulantı, kusma, epigastrik ağrı, diyare ve konvülsiyonlardır. Hemodiyaliz ile sefdinir vücuttan uzaklaştırılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyaller, 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. Sefdinirin 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* (sadece penisiline duyarlı suşlar) *Streptococcus pyogenes*
Staphylococcus epidermidis (sadece 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

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.

Tablo: Sefdinirin yetişkinlere verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri (4)

Doz	Cmaks (µg/mL)	tmaks (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 µgmL/dk'ya kadar kreatinin klirensi 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 ile % 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 mcg/mL (0,49-1,9)'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 mcg/mL (0,22-0,80) ve ortalama sinüs doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun % 24'üne (±8) eşdeğerdi.

Sinüs dokusu:
Elektif maksiller ve etmoid sinüs cerrahisi olan yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alımını takiben 4. saatinde medyan sefdinir konsantrasyonu <0,12 (< 0,12- 0,46) ve 0,21 (< 0,12 ile 2,0) mcg/mL'dir. Ortalama bademcik doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun % 16'sı (±20) eş değerdi.

Akciğer dokusu:
Tanı bronkoskopiye giren yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alınımından 4. saat sonra medyan bronşiyal mukoza sefdinir konsantrasyonları 0,78 (< 0,06 ile 1,33) ve 1,14 (< 0,06 ile 1,92) mcg/mL ve plazma konsantrasyonları % 31'i (±18)'dir. Respektif medyan epitelyum katman sıvı konsantrasyonları ise sırasıyla 0,29 (< 0,3 ile 4,73) ve 0,49 (< 0,3 ile 0,59) ve plazma konsantrasyonu % 35'i (±83)'dir.

Serebrospinal sıvı:
Sefdinirin serebrospinal sıvıya nüfuz ettiğine dair veri bulunmamaktadır.

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

Eliminasyon:
Normal renal fonksiyonlu sağlıklı kişilerde, renal klirens 2,0 (±1,0) mL/dk/kg'dır. 300 ve 600 mg'lık dozların alımını takiben belirgin oral klirens 11,6 (±6,0) ve 15,5 (±5,4) mL/dk/kg'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:
Çeşitli seviyelerde böbrek fonksiyonu olan 21 kişiyle yapılan bir çalışmada, sefdinirin oral ve renal klirensindeki belirgin düşüşler yaklaşık olarak kreatinin klirensindeki (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/dk olan kişilerin C_{maks} ve $t_{1/2}$'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar. KL_{KR} < 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 klirensi <30 mL/dak) hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir.

Hemodiyaliz:
Hemodiyalize giren 8 yetişkin hastanın sefdinir farmakokinetik verilerine göre diyalizin sefdinirin vücuttan % 63 oranında attığı ve görünen eliminasyonun $t_{1/2}$'si 16 saatten 3.2 saate azalttığı bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

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

Geriyatrik hastalarda:
Yaşın, sefdinirin farmakokinetiği üzerine etkisi 19-91 yaş aralığında olan 32 kişide tek doz 300 mg sefdinir alımından sonra incelenmiştir. Sefdinire sistematik maruz kalan yaşlı

bireylerde (N=16) C_{maks} % 44 ve EAA % 86 oranında artmıştır. Bu artış sefdinirin klirensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Görünen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görünen eliminasyon t ½'de fark edilebilir değişim gözlenmemiştir (yaşlılarda 2,2 ± 0,6 saat'e karşın gençlerde 1,8 ± 0,4 saat). Sefdinir klirensinin yaştan daha ziyade böbrek fonksiyonlardaki değişimle öncelikli olarak ilişkili olduğu görüldüğünden, şiddetli renal bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Cinsiyet ve ırk:
Klinik farmakokinetik meta-analizinin sonuçları (N=217) cinsiyetin ve ırkın sefdinir 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/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda fertilite ve üreme performansı etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1,000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m/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/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 alımında azalma) 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

Mikrokristalin selüloz
Kalsiyum karmelloz
Polietilen glikol 40 stearat
Aerosil 200
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Titanyum dioksit
Talk
Polietilen glikol
Metakrilik asit
Sodyum bikarbonat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 20 tablet içeren Al/PVC/PE/PVDC blisterler ambalajlarda, 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 Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrol Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.
No: 10 / 34885 Sancaktepe / İstanbul
Tel: (0216) 564 80 00
Fax: (0216) 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2016/283

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.04.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ