# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
CEMPES 300 mg kapsül

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
**Etkin madde:**
Sefdinir 300 mg
**Yardımcı maddeler:**
Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM
Kapsül
Sarı renkli toz içeren, mor kapak ve turkuaz gövdeden oluşan 1 numaralı sert jelatin kapsüller

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER
### 4.1 Terapötik endikasyonlar
CEMPES, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

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 bakteriyel 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 (betalaktamaz 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:**

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:**
Oral kullanım içindir.
CEMPES yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

***Böbrek Yetmezliği:***
Kreatinin kleransı 30 ml /dakika olan kişilerde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yetişkinlerde; kreatinin kleransı<30 ml /dakika ise günde bir kez 300 mg,

Çocuklarda; kreatinin kleransı<30 ml/dakika/1.73 m² ise 7 mg /kg (günlük en fazla 300 mg) olacak şekilde günde bir kez verilir.

Kronik hemodiyaliz tedavisinde olan yetişkinlerde sefdinir 300 mg, çocuklarda 7 mg/kg olacak şekilde gün aşırı verilmelidir. Hemodiyaliz, sefdiniri vücuttan uzaklaştırdığından her hemodiyaliz sonrasında yetişkinlerde 300 mg, çocuklarda 7 mg/kg'lık doz verilmeli ve sonraki dozlar gün aşırı şeklinde devam edilmelidir.

***Karaciğer Yetmezliği:***
Doz ayarlamasına gerek yoktur.

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

**4.3 Kontrendikasyonlar**
CEMPES, sefalosporin grubu antibiyotiklere 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. Eğer sefdinir, penisiline duyarlı hastalara verilecekse penisilin alerjisi olan hastaların %10'unda çapraz-aşırı duyarlılık olabileceğinden 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 tedavisi ve oksijen verilmesi ile hava yolu açılması gerekebilir.
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 mortalite artışına neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyel tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekmektedir. Antibiyotik kullanımından 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*'ye 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 olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dak.) sefdinirin yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu önerilen dozu takip edilebileceğinden sefdinirin total günlük dozu azaltılmalıdır.

Tüm beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, özellikle uzun süreli tedavilerde nötropeni ve daha nadir olarak agranülositoz gelişebilir. Bu sebeple, 10 günden uzun süren tedavilerde kan sayımları izlenmelidir ve nötropeni gelişmesi durumunda tedavi sonlandırılmalıdır.

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 absorbsiyon 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 antasidler sefdinir alımından 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Probenesid:
Diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, probenesid sefdinirin 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 ilaç veya demir içeren yiyecekler:
Sefdinir 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 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 kombinasyonu ve demirin absorbe olmayışından kaynaklanır.

Oral antikoagülanlar
Sefalosporinler ve kumarin antikoagülanların birlikte kullanımında izole vakalarda kanama ile beraber ya da kanama olmaksızın protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Bu gibi vakalarda pıhtılaşma parametreleri izlenmelidir.

Nifedipin
Bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin sefalosporin grubundan bir başka antibiyotiğin biyoyararlığını %70 oranına kadar artırabildiği bildirilmiştir.

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 ölçümünde yanlış pozitif reaksiyonlara neden olabilir. Enzimatik glukoz oksidaz enzimine dayalı glukoz testlerinin 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 sefdinirin kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

**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. Bununla beraber hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma olmadığından gerekli olmadıkça hamilelikte kullanımı tavsiye edilmez.

**Laktasyon dönemi**
600 mg tek doz uygulamayı takiben anne sütünde sefdinir saptanmamıştır.
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**
Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bildirilmemiştir.

**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.

Yetişkinlerde ve adolesanlarda en sık raporlanan istenmeyen etki diyare, vajinal moniliyazis, bulantı, başağrısı, abdominal ağrı ve vajinittir.

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

**Gastroinestinal 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 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 dermatitit, 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, miyokardial enfarktüs, hipertansiyon, rabdomiyoliz ve istemsiz hareketler.

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:</u>
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**
Sefdinir'in insanlarda fazla kullanımı ve tedavisi ile ilgili veriler mevcut değildir. Akut rodent toksisite çalışmalarında tek doz 5600 mg/kg yan etki oluşturmamıştır. Diğer β-laktam antibiyotiklerinin fazla kullanımı ile kusma, mide bulantısı, epigastrik rahatsızlık, ishal ve zihin karışıklığı gibi toksik belirtiler ve semptomlar görülmektedir. Hemodiyaliz, böbrek rahatsızlığı olan bireylerde sefdinir'i vücuttan hemen attığından ciddi zehirlenme olaylarının görülmemesinde yardımcı olmaktadır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

**5.1 Farmakodinamik özellikler**
Farmakoterapötik grup: Sistemik antibakteriyeller, üçüncü 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 çözünülebilir mediyatörlerle nötrofil stimülasyonu sırasında, nötrofillerden ekstrasellüler ortama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

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* (penisiline duyarlı suşlar),
*Streptococcus pyogenes*
*Staphylococcus epidermidis* (yalnızca metisline 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** | **$C_{maks}$ (µg/mL)** | **$t_{maks}$ (sa)** | **EAA (µg-sa/mL)** |
| 300mg | 1.60 (0.55) | 2.9 (0.89) | 7.05 (2.17) |
| 600mg | 2.87 (1.01) | 3.0 (0.66) | 11.1 (3.87) |

Erişkinlerde yapılan çalışmalara göre, <30µg/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 konsatrasyonlarına 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) 0.35L/kg (±0.29)'dır. Pediyatrik popülasyonda (6 ay-12 yaş) sefdinirin dağılım hacmi 0.67L/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 sırasıyla 0.65 (0.33 ile 1.1) ve 1.1 mcg/mL (0.49 ile 1.9)'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 ile 0.46) ve 0.36 mcg/mL (0.22 ile 0.80) ve ortalama sinüs doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %24'ne (±8) eşdeğerdi.

Sinüs doku:

Elektif maksiler ve etmoid sinus cerrahisi olan yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımını takiben 4.saatinde medyan sinüs doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla <0.12 (<0.12 ile 0.46) ve <0.21 (0.12 ila 2.0) mcg/mL'dır. Ortalama bademcik doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %16'sına (±20) eşdeğerdi.

Akciğer dokusu:

Tanı bronskopiye giren yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alınımından 4. saat sonra medyan bronşiyal mukoza sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0.78 (<0.06 ile 1.33) ve 1.14 (<0.06 ile 1.92) mcg/mL ve plazma konsantrasyonları %31(±18)'dir. Respektif medyan epitelyum katman sıvı konsantrasyonları ise sırasıyla 0,29 (<0.3 ila 4.73) ve 0.49 (<0.3 ila 0.59) ve plazma konsantrasyonunu %35 (±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 klerens 2.0 (±1.0) mL/ dak/ kg'dır. 300 ve 600 mg'lık dozların alımını takiben belirgin oral klerens 11.6 (±6.0) ve 15.5 (±5.4) mL/ dak / 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:
Çeşitli seviyelerde böbrek fonksiyonu olan 21 kişiyle 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 uzun süre yüksek 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 $C_{maks}$'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 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 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 karboksi metil selüloz
Polioksil 40 stearat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
*Kapsül yapısındaki yardımcı maddeler:*
Siyah demir oksit (E172)
Eritrosin (E127)
İndigo karmin (E132)
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin (sığır kaynaklı jelatin)

### 6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 20 kapsül içeren, PVDC-PE/ Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

### 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

## 8. RUHSAT NUMARASI

226/78

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.11.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

02.06.2021