

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLASEF 300 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sefdinir 300 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz Sodyum 40mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaza yakın renkli, oblong, bombeli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KLASEF, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Yetişkinler ve adolesanlar:

Toplumdan edinilmiş pnömoni

Kronik bronşitin akut alevlenmesi

Akut maksiller sinüzit

Farenjit/Tonsillit

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

13 yaş ve üzeri yetişkinler ve adolesanlarda önerilen doz ve tedavi süresi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir; tüm enfeksiyonlar için toplam günlük doz 600 mg'dır. 10 gün boyunca günde tek doz uygulama günde iki kez uygulama ile eşit etkinliktedir. Deri enfeksiyonları veya pnömonide tek doz uygulama çalışılmadığından KLASEF bu enfeksiyonlarda günde iki kez uygulanmalıdır.

13 Yaş ve Üzeri Yetişkinler ve Adolesanlar

| Enfeksiyon türü | Sefdinir dozu | Tedavi süresi |
|-----------------------------|-------------------------|---------------|
| Toplumdan edinilmiş pnömoni | 12 saat ara ile 300 mg. | 10 gün |

| | | |
|--|--|--------------------|
| Kronik bronşitin akut alevlenmesi | 12 saat ara ile 300 mg veya 24 saatte 600 mg | 5-10 gün 10 gün |
| Akut maksiller sinüzit | 12 saat ara ile 300 mg veya 24 saatte 600 mg | 10 gün 10 gün |
| Farenjit/Tonsillit | 12 saat ara ile 300 mg veya 24 saatte 600 mg | 5-10 gün 10 gün |
| Komplike olmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları | 12 saat ara ile 300 mg | 10 gün |

Uygulama şekli:

KLASEF yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi 30 mL/dak.'dan düşük olan yetişkin hastalarda sefdinir dozu günde tek doz 300 mg olmalıdır.

Hemodiyaliz sefdiniri vücuttan uzaklaştırır. Kronik olarak hemodiyaliz hastalarında önerilen başlangıç dozu iki günde bir 300 mg'dır. Hemodiyaliz uygulaması bittikten sonra 300 mg uygulanmalıdır. İzleyen dozlar iki günde bir 300 mg olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Sefdinirin büyük bir bölümü metabolize edilmeden böbrekler yoluyla atıldığından ve önemli sayılacak derecede metabolize olmadığından, karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. 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.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

KLASEF, 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. 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, oksijen verilmesi ile hava yolu açılması gerekebilir.

KLASEF 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 nedne olmaktadır. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyel tedaviye dirençli olabilir 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 klerensi < 30 mL/dk) sefdinirin yüksek veya 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.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

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.

Antiasidler:

300 mg sefdinirin alüminyum veya magnezyum içeren antiasidlerle birlikte kullanımı ile Cmaks ve absorpsiyon oranı yaklaşık % 40 oranında azalır. Cmaks'ına ulaşma süresi 1 saattir. Sefdinir alımından 2 saat öncesinde veya sonrasında antiasid 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 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 testlerin 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 sefdinirin kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

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.

Laktasyon dönemi

600 mg tek doz uygulamayı takiben anne sütünde sefdinir saptanmamıştır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

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 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 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 döküntü, kaşıntı

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Yaygın: Vajinit (kadınlarda), vajinal moniliyaz (kadınlarda)

Yaygın olmayan: Lökore (kadınlarda)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağız kuruluğu, iştah azalması

Araştırmalar

Amerikada sefdinir ile yürütülen çalışmalarda sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir;

Yaygın: İdrar proteininde artma, idrardaki lökosit hücrelerinde artış, gama-glutamil transferaz (GGT) seviyesinde artış, lenfosit sayılarında artma ve azalma, 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 veya 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, anaflaksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal ödem, boğulma hissi (serum hastalığı reaksiyonları) konjoktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestaz, fulminat hepatit, hepatik yetmezlik, sarılık, amilaz artışı, akut enterokolit, kanlı ishal, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, pansitöpeni, 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, epigastik ağrı, diyare ve konvülsiyonlardır. Hemodiyaliz ile sefdinir vücuttan uzaklaştırılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: 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. 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 | C_{maks} (pg/mL) | t_{maks} (sa) | EAA (pg- 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 pg/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 sefdinir C_{maks}'ı ve EAA'sı sırasıyla %16 ve %10 oranında azalmaktadır. Bu düşüşler, klinik olarak anlamlı değildir; dolayısıyla sefdinir yemeklerle birlikte alınabilir.

Dağılım:

Sefdinirin erişkinlerdeki ortalama dağılım hacmi (Vd) 0.35 L/kg (± 0.29)'dır. 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 ila 2.0) mcg/mL'dir. Ortalama bademcik doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun % 16'sı (± 20) eş değeri.

Akciğer dokusu:

Tanı bronkoscopiye giren yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alımından 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 ila 4.73) ve 0.49 (< 0.3 ila 0.59) ve plazma konsantrasyonu % 35'i (± 83)'dir.

Serebrospinal Sıvı:

Sefdinirin serebrospinal sıvıya nüfuz ettiğine dair veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon ve Eliminasyon:

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. 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:

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}) düşüslere orantılıdır. Normal öbrek 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 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'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 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_{max} %44 ve EAA %86 oranında artmıştır. Bu artış sefdinirin klerensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Görülen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görülen 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 sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sefdinirin karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir. V79 Çin hamsteri akciğer hücrelerinde bakteriyel ters mutasyon analizinde (Ames) veya hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) yerinde nokta mutasyon analizinde mutajenik etkiler görülmemiştir. V79 Çin hamsteri akciğer hücrelerinde in vitro yapısal kromozom aberasyon analizinde veya in vivo fare kemik iliği miktonukleus 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 fertilité 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 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
Mikrokristalin selüloz & Sodyum karboksimetilselüloz
Poloxamer 407
Kolloidal silikon dioksit
Kroskarmeloz Sodyum
Krospovidon (Kollidon CL-SF)
Krospovidon (Kollidon CL-F)
Magnezyum stearat

Opadry II White 85F18422 (Polivinil alkol, Polietilen glikol/Makrogol, Talk, Titanyum dioksit)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 20 tablet içeren PVC/PE/PVDC-Al folyo 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

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA ve SANAYİİ LTD. ŞTİ.

İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No: 10

Ümraniye 34768 İstanbul

Tel: (216) 633 60 00

Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2015/693

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ