

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MENACEF 300 mg kapsül

### 2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir kapsül 300 mg Sefdinir içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3- FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Krem renginden bej rengine granüler, pembe kapaklı ve beyaz gövdeli, opak, 0 numara sert jelatin kapsüller.

### 4- KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

MENACEF kapsül, aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Toplum kökenli pnömoni: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (sadece penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar.
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (sadece 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* (sadece penisiline duyarlı suşlar) ve *Moraxella catarrhalis*'in (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) neden olduğu enfeksiyonlar.
- Farenjit/Tonsillit: *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonlar. *Streptococcus pyogenes*'in orofarinksten eradikasyonunda etkili olmakla birlikte, sefdinirin, *Streptococcus pyogenes*'e bağlı farenjit/tonsilliti izleyen romatizmal ateşten korunmada etkili olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Sadece intramuskuler penisilin romatizmal ateş korunmasında etkilidir.
- Komplike olmamış 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:

Yetişkinlerde ve 13 yaşından büyük çocuklarda tavsiye edilen doz ve tedavi süreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tüm enfeksiyonlar için günlük toplam doz 600 mg'dır.

Günde tek doz 10 gün kullanım, günde iki kez uygulama ile eşit etkinliktedir.

Pnömoni veya deri enfeksiyonlarında günde iki kez uygulanmalıdır.

### 13 Yaş ve üzeri Yetişkinler ve Adolesanlar

Enfeksiyon türü	Doz	Tedavi süresi
Toplum kökenli 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 enfeksiyonları	12 saat ara ile 300 mg	10 gün

#### Uygulama şekli:

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

MENACEF yemeklerden önce ya da sonra kullanılabilir.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

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

Hemodiyaliz sefdiniri vücuttan uzaklaştırır. Kronik hemodiyaliz uygulanan hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu gün aşırı 300 mg'dır. Her hemodiyaliz uygulaması sonrasında 300 mg uygulanmalıdır. İzleyen dozlar gün aşırı 300 mg olmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler/Hastalardaki karakteristik özellikler).

**Karaciğer yetmezliği:** Sefdinirin büyük bir bölümü metabolize edilmeden böbrekler yolu ile atılır ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek duyulmaz.

**Pediyatrik popülasyon:** 6 ayın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. 6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda uygun olan diğer farmasötik dozaj şekillerinin kullanılması önerilir.

**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.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

Sefdinir, sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı duyarlılığı 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 tedavisi, oksijen verilmesini ve hava yolu açılması ile tedaviyi gerektirebilir.

Sefdinir de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ilaçlarla psödomembranöz kolit gelişimi bildirilmiştir. Bu nedenle antibakteriyel tedavi sonrası gelişen diyare olgularında

dikkatli olunmalıdır. Antibakteriyel ilaçlarla tedavi bağırsağın normal florasını değiştirir. Çalışmalar *Clostridium difficile* tarafından üretilen toksinin antibiyotikle ilişkili kolitin primer sorumlusu olduğunu göstermektedir. Psödomembranöz kolit tanısından sonra uygun tedaviye başlanmalıdır. Orta derecede psödomembranöz kolit vakaları genellikle ilacın kesilmesine yeterli yanıt verirler. Ağır kolitli olgularda sıvı ve elektrolit tedavisi, protein desteği ve *Clostridium difficile*'ye klinik olarak etkili antibakteriyel ilaç ile tedavi gerekmektedir.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, uzamış tedavi dirençli organizmaların gelişmesine neden olabilir. Hastanın dikkatli bir biçimde izlenmesi gerekmektedir. Eğer tedavi sırasında süper enfeksiyon oluşursa, uygun alternatif tedavi verilmelidir.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotikler gibi sefdinir, kolit öyküsü olan kişilere uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) sefdinir için doz ayarlaması yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

*Antiasitler (Alüminyum ve magnezyum içerenler):*

Sefdinir 300 mg tablet antiasitlerle beraber alındığında absorpsiyon hızı ( $C_{maks}$ ) ve miktarı (EAA) yaklaşık %40 azalmaktadır.  $C_{maks}$ 'a erişme zamanı da 1 saat uzamaktadır. 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 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 hastalarda gaitanın kırmızımsı renkte olabileceği bildirilmektedir. Pek çok olguda, hastalar aynı zamanda demir içeren preparatlar almaktadır. Kırmızı renk, gastrointestinal kanaldaki demir ile sefdinir veya sefdinir yıkım ürünleri arasında (klinik açıdan değeri olmayan) emilmeyen yapıların gelişimine bağlıdır.

*Laboratuvar etkileşimleri:*

Nitroprussid kullanılarak idrarda keton araştırması yapılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar alınırken, nitroferrisiyanid kullanılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar alınmamaktadır.

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 direkt Coombs testini pozitif yönde indükler.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

## **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:**

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:**

Günlük maksimum doz olan 600 mg uygulamayı takiben, anne sütünde sefdinir saptanmamıştır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite:**

Sıçanlarda üreme yeteneği ve fertilite 1.000 mg/kg/gün (insan terapötik dozunun 70 katı) kullanımı üreme yeteneği ve fertiliteyi etkilememiştir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri**

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi bildirilmemiştir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Oral yoldan sefdinir (erişkin hastalar) uygulanarak yapılan klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Ortaya çıkan istenmeyen etkiler ile sefdinir arasındaki ilişki araştırmacılar tarafından 'olabilir', 'büyük olasılıkla' ve 'açıkça' ilintili olarak değerlendirilmiştir.

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: Vajinal moniliyazis, vajinit

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, bulantı, abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Dışkılama değişiklikleri, dispepsi, bağırsaklarda gaz, kusma, konstipasyon, ağız kuruması

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, moniliyazis

#### **Ürogenital sistem ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lökore

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anoreksi, asteni, uykusuzluk, aşırı uyku

#### **Araştırmalar**

Oral yoldan sefdinir uygulaması ile yapılan klinik çalışmalarda (sefdinir tedavisi ile olan ilişkisine bakılmaksızın) klinik olarak anlam taşıyabilen laboratuvar değişiklikleri şunlardır;

Yaygın: İdrarda lökosit sayısında artma, idrarda protein seviyesinde artma, gama glutamil transferaz seviyesinde artma, lenfosit sayısında artma veya azalma, mikrohematüri

Yaygın olmayan: Glukoz seviyesinde artma, idrarda glukoz artışı, lökositlerde artma veya azalma, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artma, eozinofil sayısında artma, idrar yoğunluğunda artma veya azalma, bikarbonat seviyesinde azalma, fosfor seviyesinde artma veya azalma, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artma, alkalin fosfataz seviyesinde artma, kan üre azotu (BUN) seviyesinde artma, hemoglobinde azalma, polimorfonükleer nötrofillerde artma veya azalma, bilirubin seviyesinde artma, laktat dehidrogenazda artma, trombosit sayısında artma, potasyum düzeyinde artma, idrar pH'ında artma.

#### **Pazarlama sonrası dönemde görülen istenmeyen etkiler**

Aşağıda sefdinir kullanımı ile ilişkisi sorgulanmadan sefdinir tedavisi sırasında karşılaşılan istenmeyen etkiler ve laboratuvar test değişiklikleri sunulmuştur:

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP), hemolitik anemi, kanamaya eğilim, pıhtılaşma bozuklukları, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Şok, bazen fatal olabilen anafilaksi, fasiyal ve laringeal ödem, boğulma hissi, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Bilinç kaybı

#### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Konjunktivit

#### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Kalp yetmezliği, göğüs ağrısı, miyokard infarktüsü

#### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Hipertansiyon, alerjik vaskülit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstisyel pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Stomatit, akut enterokolit, kanlı diyare, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, üst gastrointestinal sistem kanaması, peptik ülser, ileus

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Akut hepatit, kolestaz, fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği, sarılık

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ekfoliyatif dermatit, eritema multiform, eriteme nodozum

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: İstemsiz hareketler, rabdomiyoliz

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, nefropati

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Ateş

### **Araştırmalar**

Bilinmiyor: Pansitopeni, granülositopeni, lökopeni, trombositopeni, amilazda artış

### **Diğer**

Bilinmiyor: Olası sefdinir-diklofenak etkileşimi

### **Sefalosporin grubu ilaçlar ile görülen istenmeyen etkiler**

Aşağıda sefalosporin grubu antibiyotiklerin geneli için ifade edilen istenmeyen etkiler ve laboratuvar test değişiklikleri sunulmaktadır:

Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiform, toksik epidermal nekroliz, böbrek fonksiyon bozukluğu, toksik nefropati, kolestaz dahil karaciğer fonksiyon bozukluğu, aplastik anemi, hemolitik anemi, hemoraji, idrarda glukoz testinde yanlış pozitif sonuç, nötropeni, pansitopeni ve agranülositoz. Psödomembranöz kolit semptomları tedavi süresinde veya sonrasında ortaya çıkabilir.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda sefdinir 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 doz aşımını takiben görülen belirtiler bulantı, kusma, epigastrik ağrı, diyare ve konvülsiyonlardır.

Sefdinir hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

## 5- FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik antibakteriyeller/3. kuşak sefalosporinler  
ATC kodu: J01DD15

MENACEF, etkin madde olarak geniş spektrumlu semisentetik bir sefalosporin olan sefdinir içermektedir. Üçüncü kuşak bir sefalosporin olan sefdinir bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Penisilinler ve bazı sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalar sefdinire duyarlıdır. Sefdinirin *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 ilgisi bulunmaktadır. Sefdinir çözünebilir mediyatörler ile nötrofil uyarılması sırasında, nötrofillerden ekstraselüler ortalama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

#### Mikrobiyoloji:

Sefdinirin aşağıdaki mikroorganizmaların birçok suşu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir:

#### Aerobik Gram-Pozitif Mikroorganizmalar:

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

*Streptococcus pneumoniae* (sadece penisiline duyarlı suşlar)

*Streptococcus pyogenes*

*Staphylococcus epidermidis* (sadece 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. Oral yoldan 300 mg ve 600 mg uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı sırasıyla %21 ve %16'dır. Sefdinir yemeklerden önce ya da sonra alınabilir.

Erişkinlerde tek doz olarak 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulamasından sonra elde edilen ortalama sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Doz	C <sub>maks</sub> (mikrogram/mL)	t <sub>maks</sub> (sa)	EAA (mikrog.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)

Çoklu doz uygulaması; böbrek fonksiyonu normal olanlarda günde tek doz veya iki kez uygulama ile sefdinir plazmada birikmez.

#### Dağılım:

Sefdinirin ortalama dağılım hacmi yetişkinlerde 0.35 L/kg (±0.29), çocuklarda (6 ay-12 yaş) 0.67 L/kg (±0.38) olarak saptanmıştır. Sefdinir hem yetişkinde hem çocuklarda plazma proteinlerine %60 ile %70 oranında bağlanır. Bağlanma konsantrasyondan bağımsızdır.

- *Deri vezikülü:* Yetişkinlere 300 ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 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) mikrog/ml olarak saptanmıştır. Ortalama vezikül C<sub>maks</sub> 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 uygulamasından 4 saat sonra ortalama sefdinir konsantrasyonları 0.25 (0.22-0.46) ve 0.36 (0.22-0.80) mikrog/g olarak saptanmıştır. Ortalama tonsil doku konsantrasyonları karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının %24'ü (±8) 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) mikrog/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) mikrog/mL ve karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının %35'i (±83) olarak saptanmıştır.
- *Orta kulak sıvısı:* Akut bakteriyel otitis mediasi olan pediatrik hastalara tek dozda 7mg/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) mikrog/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 eliminasyonu yarı ömrü (t<sub>1/2</sub>) 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.

#### Dođrusallık/Dođrusal olmayan durum:

Plazma sefdinir konsantrasyonları dozla beraber artmaktadır. Ancak bu artışlar 300 mg (7 mg/kg) – 600 mg (14 mg/kg) doz aralığında doğrusallığa göre daha düşüktür.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek yetmezliği olanlar:

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda sefdinir klerensi azalmaktadır. Bu hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonları daha yüksek ve uzun süreli olarak saptanmıştır. Eliminasyonun büyük kısmı böbreklerle olduğundan, böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda veya hemodiyaliz hastalarında dozun tekrar ayarlanması gerekmektedir. Kreatinin klerensi 30-60 mL/dak olan hastalarda  $C_{maks}$  ve  $t_{1/2}$  2 kat, EAA ise 3 kat artmıştır. Kreatinin klerensi <30 mL/dak olan hastalarda  $C_{maks}$  2 kat,  $t_{1/2}$  5 kat, EAA ise 6 kat artmıştır.

##### Hemodiyaliz uygulananlar:

Diyaliz (4 saat süreli) ile vücuttan sefdinirin %63'ü vücuttan uzaklaştırılmıştır ve eliminasyon yarı ömrü 16 (±3.5) saatten 3.2 (±1.2) saate düşmüştür.

##### Geriyatrik hastalar:

Sefdinir klerensinin yaş ile olan ilgisinden daha çok böbrek fonksiyonu ile ilgisinin olduğu gösterilmiştir.

##### Cinsiyet ve ırk:

Klinik farmakokinetik özelliklerin meta-analiz sonuçları ırk ve cinsiyetin sefdinir farmakokinetiği üzerine anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir.

##### 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).

#### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sefdinirin sıçanlarda oral olarak 1.000 mg/kg/gün (mg/kg/gün hesabına göre insan dozunun 70 katı, mg/m<sup>2</sup>/gün hesabına göre 11 katı) veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (mg/kg/gün hesabına göre insan dozunun 0.7 katı, mg/m<sup>2</sup>/gün hesabına göre 23 katı) doza kadar uygulanması teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda maksimum tolere edilen 10 mg/kg/gün dozunda maternal toksisite (kilo alımında azalma) gözlenmiş, ancak yavrularında yan etki gözlenmemiştir. Kilo alımında azalma, sıçan fötüslerinde ≥100 mg/kg/gün dozunda ve yavrularında ≥32 mg/kg/gün dozunda saptanmıştır. Maternal üreme parametrelerinde veya yavrunun sağkalımında, gelişiminde, davranışsal veya üreme fonksiyonlarında bir etki gözlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Kolloidal silikon dioksit  
Polioksil 40 stearat  
Magnezyum stearat  
Karboksimetilselüloz kalsiyum  
*Kapsül yapısındaki yardımcı maddeler;*  
Eritrosin (E127)  
Tartrazin (E102)  
Titanyum dioksit (E171)  
Jelatin

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan ve nemden koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

MENACEF kapsüller PVC/PE/PVDC/aluminyum folyo blister içinde ambalajlanmıştır.  
Her bir karton kutu 10 veya 20 kapsül içermektedir.

### **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**

2015/210

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 24.02.2015  
Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-