

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEFPEN 125 mg/5 mL oral süspansiyon için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL süspansiyon 125 mg sefdinir içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL'sinde

Pudra şekeri 3010.5 mg

Sodyum benzoat 7.5 mg

Sodyum sitrat 7.5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon için toz

Kremsi-sarı renkli, çilek ve krema aromalı tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SEFPEN aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

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

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

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

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Günlük maksimum doz 600 mg'dır.

10 gün boyunca günde tek doz uygulama, BID uygulama ile eşit etkinliktedir.

Deri enfeksiyonlarında tek doz uygulama çalışılmadığından, SEFPEN bu enfeksiyonda günde iki kez uygulanmalıdır.

6 ay-12 yaş pedyatrik hastalarda önerilen doz ve tedavi süreleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

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

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

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

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

Uygulama şekli:

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

SEFPEN yemeklerden önce ya da sonra kullanılabilir.

Süspansiyonun hazırlanması:

İçerisinde oral süspansiyon için toz bulunan şişeye, plastik ampullerden birisinin içindeki saf suyun tamamı boşaltılarak iyice çalkalanır. Daha sonra diğer ampul içindeki saf suyun tamamı boşaltılarak iyice çalkalanır ve kullanıma hazır hale getirilir. Sulandırılmış süspansiyon kontrollü oda ısısında 10 gün saklanabilir. Her kullanımdan önce şişe iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

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

Hemodiyaliz uygulaması sefdinirin vücuttan uzaklaştırılmasına neden olur. Kronik olarak hemodiyaliz yapılan hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu gün aşırı 300 mg veya 7 mg/kg'dır. Her hemodiyaliz sonrasında 300 mg (veya 7 mg/kg) uygulanmalıdır. İzleyen dozlar gün aşırı 300 mg (veya 7 mg/kg) olmalıdır (bkz. bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler/Hastalardaki karakteristik özellikler).

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

Pediyatrik popülasyon: 6 ayın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. 6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda pozoloji bölümünde belirtildiği şekilde kullanılmalıdır.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Sefdinir sefalosporin grubu ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sefdinir ile tedaviye başlamadan önce, hastanın sefdinir, diğer sefalosporinler, penisilinler veya diğer ilaçlara aşırı duyarlılığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer sefdinir, penisiline duyarlı hastalara verilecekse penisilin alerjisi olan hastaların % 10'unda çapraz-aşırı duyarlılık olabileceğinden mutlaka dikkatli olunmalıdır. Eğer sefdinire karşı alerjik reaksiyon oluşursa, ilaç tedavisi kesilmelidir. Ciddi akut aşırı duyarlılık reaksiyonları epinefrin, intravenöz sıvı uygulaması, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedaviyi, oksijen verilmesini ve hava yolların açık tutulmasını 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 barsağın 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 süperenfeksiyon 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)

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

SEFPEN, yardımcı madde olarak pudra şekeri içerdiğinden, nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiasitler (alüminyum veya magnezyum içerenler):

Sefdinir 300 mg kapsül 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 kırmızısı 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, nitroferriyanid 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 pozitif direkt Coombs testini 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)

SEFPEN'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

Maksimum günlük 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 etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi olduğu bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Oral süspansiyon (pediyatrik hastalar) ile 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 olmayan:

Vajinal monilyazis, vajinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Lökopeni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Diyare, kusma, bulantı

Yaygın olmayan:

Abdominal ağrı, dışkılama değişiklikleri, dispepsi

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan:

Aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:

Döküntü

Yaygın olmayan:

Kütanöz monilyazis, makülopapüler döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

Hiperkinezi

Araştırmalar

Oral süspanسیون (pediyatrik hastalar) ile yapılan klinik çalışmalarda (sefdinir tedavisi ile olan ilişkisine bakılmaksızın) klinik olarak anlam taşıyabilen laboratuvar değişiklikleri şunlardır;

Yaygın:

Lenfosit sayısında artma veya azalma, alkalen fosfataz seviyesinde artma, bikarbonat seviyesinde azalma, eozinofil sayısında artma, laktat dehidrogenazda artma, trombosit sayısında artma, polimorfonükleer lökositlerde artma veya azalma, idrardaki protein seviyesinde artma

Yaygın olmayan:

Fosfor seviyesinde artma veya azalma, idrar pH'sında artma, lökosit sayısında artma veya azalma, kalsiyum seviyesinde azalma, hemoglobinde azalma, idrarda lökosit sayısında artma, monositlerde artma, AST düzeyinde artma, potasyum düzeyinde artma, idrar yoğunluğunda artma veya azalma, hematokritte azalma

Pazarlama sonrası görölen 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, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:

çok, 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, miyokart 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, eritema nodozum

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor:

İstemsiz hareketler, rabdomyoliz

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 sefdinirin doz aşımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Kemirgenlerdeki akut toksisite çalışmalarında, oral yoldan tek doz 5600 mg/kg uygulama yan etkiye neden olmamıştır.

Diğer beta laktam antibiyotiklerin aşırı dozda kullanılmaları ile ortaya çıkan toksik belirti ve bulgular bulantı, kusma, epigastik ağrı, diyare ve konvülsiyonlardır.

Sefdinir hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller/3. kuşak sefalosporinler

ATC kodu: J01DD15

SEFPEN, 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 çözünabilir mediyatörler ile nötrofil uyarılması sırasında, nötrofillerden ekstrasellüler ortama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

Mikrobiyoloji:

Sefdinirin aşağıdaki mikroorganizmalar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir:

• Aerobik Gram-Pozitif Mikroorganizmalar:

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

Streptococcus pneumoniae (yalnızca penisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus pyogenes

Staphylococcus epidermidis (yalnızca metisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus agalactiae

Streptokokların viridans grubu

Aerobik Gram-Negatif Mikroorganizmalar:

Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Haemophilus parainfluenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Moraxella catarrhalis (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Citrobacter diversus

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

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

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

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

Dağılım:

Sefdinir için ortalama dağılım hacmi erişkinlerde 0.35 L/kg (± 0.29), çocuklarda (6 ay-12 yaş) 0.67 L/kg (± 0.38) olarak saptanmıştır. Sefdinir hem yetişkinde hem de çocuklarda plazma proteinlerine % 60 ile % 70 oranında bağlanır. Bağlanma oranları 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_{maks} ve EAA değerleri karşılık gelen plazma değerlerinin % 48 (± 13) ve % 91 (± 18)'i olarak saptanmıştır.

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

• *Sinüs dokusu:* Elektif maksiller ve etmoid sinüs cerrahisi yapılacak yetişkin hastalarda tek doz 300 mg ve 600 mg sefdinir uygulanmasından 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 uygulanmasından 4 saat sonra ortalama sefdinir konsantrasyonları 0.78 ($<0.06-1.33$) ve 1.14 ($<0.06-1.92$) mikrog/mL olarak saptanmış karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 31'i (± 18) olarak saptanmıştır. Ortalama epitelyal sıvı konsantrasyonları 0.29 ($<0.3-4.73$) ve 0.49 ($<0.3-0.59$) mikrog/mL olarak saptanmış ve karşılık gelen plazma konsantrasyonlarının % 35'i (± 83) olarak saptanmıştır.

• *Orta kulak sıvısı:* Akut bakteriyel otitis mediasi olan pediatrik hastalara tek dozda 7 mg/kg ve 14 mg/kg sefdinir uygulamasından 3 saat sonra orta kulak sıvısındaki ortalama konsantrasyonlar sırası ile 0.21 ($<0.09-0.94$) ve 0.72 (0.14-1.42) 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 eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 1.7 (± 0.6) saattir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal 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 ve 60 mL/dk olan hastalarda C_{maks} ve $t_{1/2}$ 2 kat, EAA ise 3 kat artmıştır. Kreatinin klerensi < 30 mL/dk 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 uzaklaştırılmıştır ve eliminasyon $t_{1/2}$ 16 (± 3.5)'dan 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.

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/m²/gün hesabına göre 11 katı) veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (mg/kg/gün hesabına göre insan dozunun 0.7 katı, mg/m²/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

Pudra şekeri
Ksantan zımkı
Guar zımkı
Sodyum benzoat
Sitrik asit (susuz)
Çilek aroması
Krema aroması
Sodyum sitrat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında 10 gün saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Sulandırıldıktan sonra 100 ml oral süspansiyon veren toz içeren, kilitli kapak sistemine sahip, 200 ml'lik amber renkli cam şişe, sulandırma için 2 adet 30 ml saf su içeren plastik ampul ve ölçek olarak kaşık ile birlikte karton kutuda.

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

Adı : ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : 34460 İstinye - İstanbul

Tel : (212) 362 18 00

Fax : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

247/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ